Faculteit Wetenschappen
Vakgroep Organische Chemie
Laboratorium voor organische synthese

ONTWIKKELING VAN ANALOGEN VAN CALCITRIOL MET OPGEDRONGEN ZIJKETENORIËNTATIE

Vrielynck Freek

Verhandeling voorgelegd tot het behalen van de graad van
Doctor in de Wetenschappen – Chemie

Promotor: Prof. Dr. P. De Clercq
2008

INHOUDSOPGAVE

Hoofdstuk 1 1

Inleiding 1

I.1. Proloog 1

I.2. Vitamine D 2

I.3. Vitamin D_3 – Metabolisme 4

I.4. Vitamine D_3 – Biologische werking 7

I.5. Vitamine D_3 – Haar verdoken activiteiten [14,] 10

I.6. Calcitriol analogen 13

I.7 Structuur-activiteitsrelatie 16

I.8 Doelstelling 21

I.9 Dot-maps 25

I.10 Synthesestrategie 30

Hoofdstuk 2 32

Synthese van de vier centrale bouwstenen 32

II.1 De geconjugeerde additie op cyclohexenon 34

II.2 Synthese van de C16-Precursoren 38

II.3 Synthese van de C13-Precursoren 40

II.3.1 1,4-Additie op 2-methylcyclohexenon 40

II.3.2 Directe methylering 41

II.3.3 Indirecte methylering 45

II.4 Voorbereidende zijketenaanbouw 54

II.4.1 Petersonolefinatie 55

II.4.2 Reductie van de onverzadigde methylester 57

II.4.3 Ozonisatie en Acetalisatie van de hexenylketen op C14 63

II.5 Conclusie 65

Hoofdstuk 3 67
Synthese van de D-ring analogen 67
III.1 Een eerste verkennende synthese – Analoog I.1d 68
III.2 Invoeren van de methygroep op C20 69
III.3 Optimalisatie van de zijketenaanhechting 70
III.4 Synthese van de analogen I.1a en I.2b 78
III.5 Synthese van twee zijketenvarianten I.1a' en I.2b' 80
III.6 Bepaling van de absolute configuratie 81
III.7 Conclusie 84
Hoofdstuk 4 86
Biologische Evaluatie 86
IV.1 Biologische testen 87
IV.2 Biologische resultaten 89
IV.3 Conclusie 94
Hoofdstuk 5 95
Besluit 95
Hoofdstuk 6 98
Experimenteel Gedeelte 98
VI.1 Algemeen 98
VI.1.1 Solventen 98
VI.1.2 Reagentia 99
VI.1.3 Gassen 99
VI.1.4 Zuivering 99
VI.1.5 Analysetechnieken 101
VI.2 Experimenten 102
VI.2.1 Synthese van de zijketenfragmenten 102
VI.2.2 Enantioselectieve 1,4-additie met afvangen van het zirkoniumenolaat met formaldehyde 104
VI.2.3 Transformeren van de alcohol in de C13-methylgroep 105

VI.2.4 Methylering van 2-cyclohexen-1-on 108
VI.2.5 Stereoselectieve 1,4-additie op 6-methyl-2-cyclohexen-1-on 108
VI.2.6 Olefinatie van het keton 109
VI.2.7 Reductie van de geconjugeerde ester 111
VI.2.8 Ozonolyse van de hexenylketen 112
VI.2.9 Aanhechting van de zijketen – via de Wittigreactie 113
VI.2.10 Aanhechting van de zijketen – via het propargylische bromide 119
VI.2.11 Aanhechting van de A-ring 124
VI.2.12 α-Selenering van het zirkoniumenolaat 126
VI.2.13 Het gebruik van het dioxolaan beschermde aldehyde (Synthese I.1d) 127
VI.3 Spectrale gegevens 133
VI.3.1 α-Fenylselenylketonen 133
VI.3.2 Zijketenfragmenten 135
VI.3.3 Synthese van de bouwsteen II.36 137
VI.3.4 Synthese van de analogen I.1a en I.1a’ 143
VI.3.5 Synthese van het analoog I.1b 148
VI.3.6 Synthese van de bouwsteen II.37 152
VI.3.7 Synthese van het analoog I.1c 158
VI.3.8 Synthese van het analoog I.1d 162
VI.3.9 Synthese van de bouwsteen II.34 167
VI.3.10 Synthese van het analoog I.2a 171
VI.3.11 Synthese van de analogen I.2b en I.2b’ 176
VI.3.12 Synthese van de bouwsteen II.38 181
VI.3.13 Synthese van het analoog I.2c 185
VI.3.14 Synthese van het analoog I.2d 189

HOOFDSTUK 1

INLEIDING

I.1. Proloog

Menige preventiecampagne zijn nodig geweest om ons te sensibiliseren, we moeten gezonder eten! Laat die hapklare maaltijd even liggen en nuttig een stukje fruit. Meng wat verse groenten in uw spaghettisaus en vergeet de conserven. Want vitamines hebben we nodig, we kunnen ze per definitie zelf niet aanmaken. Dit besef is eigenlijk redelijk nieuw voor de mensheid. De allereerste directe hint van de noodzaak van deze micronutriënten kwam in 1753 toen de Schotse scheepsarts James Lind aantoonde dat citrusvruchten de ziekte scheurbuik konden genezen en zelfs voorkomen.[1] Het was echter het werk van de Nederlandse medicus Christiaan Eijkman (Nobelprijs geneeskunde 1929) dat leidde tot de algemene aanvaarding van de vitaminen. Hij schreef in 1906 : *"There is present in rice polishing a substance different from protein and salts, which is indispensable to health and the lack of which causes nutritional polyneuritis (~beriberi).".*[2] De Poolse biochemicus Kasimierz Funk was, door eigen werk, ervan overtuigd geraakt dat deze stoffen een aminefunctionaliteit bevatten en noemde ze *vital amines*, ofwel *vitamines*. Deze hypothese bleek een misvatting en de naam werd subtiel veranderd in *vitamins*.[3] In 1913 werd uiteindelijk de eerste vitamine benoemd door Elmer McCollum, *fat-soluble A*, geïsoleerd uit botervet.[4]

Scheepsbemanning leed aan scheurbuik (vitamine C tekort), oosterlingen leden aan beriberi (vitamine B_1 tekort) en ondervoeden aan (nacht)blindheid (vitamine A tekort). Met deze wetenschap kreeg men eindelijk een beter zicht op de

---

[1] Lind, J., A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. . *Edinburgh: Sands, Murray and Cochran* **1753,** 456, 155-7.

[2] Carpenter, K. J.; Sutherland, B., Eijkman's Contribution to the Discovery of Vitamins. *Journal of Nutrition* **1995,** 125, (2), 155.

[3] Funk, C., The Nomenclature of the Vitamines. In 1925; Vol. 62, pp 157-158.

[4] Rider, A. A., Elmer Verner McCollum: a biographical sketch. *Journal of Nutrition* **1970,** 100, 1-10.

nog steeds aanhoudende Schots-Engelse endemie, rachitis. Het eenzijdige *porridge*-dieet (havermoutpap) leidde bij kinderen tot verweking en vervorming van de beenderen. Alles wees in de richting van een nieuwe deficiëntieziekte, een nieuwe vitamine. Maar het bleek algauw veel complexer te zijn dan dat.

I.2. Vitamine D

De ziekte rachitis werd destijds benaderd vanuit twee fronten, het endemiologische- en het voedingsfront. Elk met hun eigen bevindingen. Net deze combinatie, die nieuw was voor een deficiëntieziekte, leidde tot grote verwarring.

Edward Mellanby besloot in 1918 de Schotse havermoutpap (porridge) uit te testen. Hij voedde er puppies mee (onopzettelijk binnenshuis) en zag ze rachitis ontwikkelen.[5] Hij was de eerste om ook de vetten waarin McCollum vitamine A terugvond, te gebruiken in de behandeling van rachitis. Vitamine A werd destijds aanzien als een groeistimulerend middel. En inderdaad, ook hier genazen de puppies na toedienen van vet, in het bijzonder van levertraan. Het sleutelexperiment werd echter uitgevoerd door E. McCollum. Hij verhitte en beluchtte de levertraan om alle vitamine A te vernietigen en zag de antirachitische werking bewonderenswaardig niet verminderen. Naar alfabetische volgorde noemde hij de nieuwe onbekende mirakelstof, vitamine D.[4]

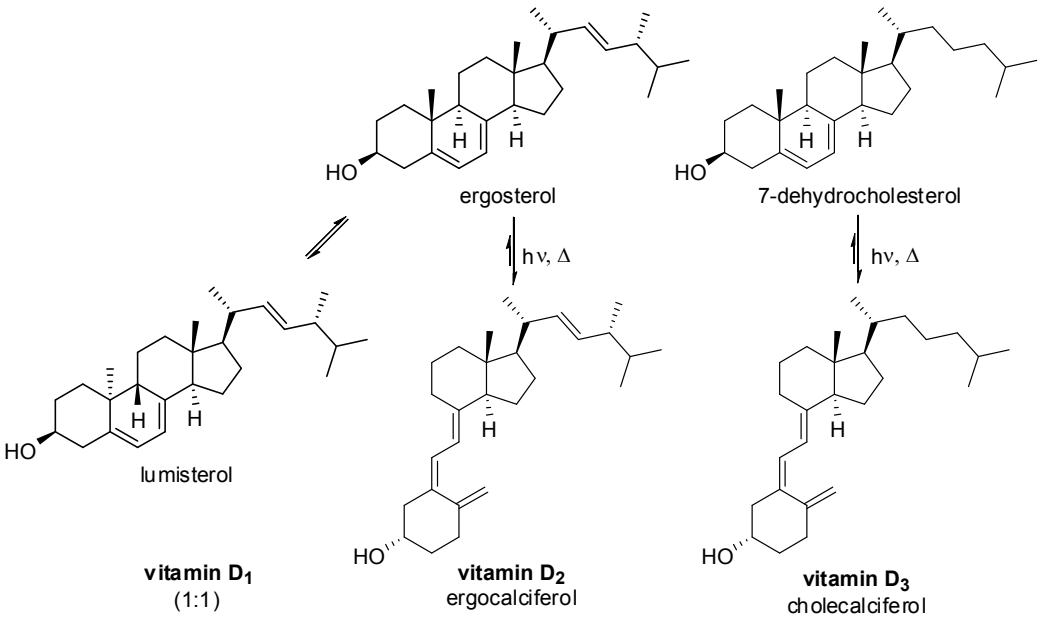
In het endemiologische kamp had men ook niet stil gezeten. Zij namen de bijna vergeten sleutel op van de efficiëntie van zonlicht. De geografische distributie van de ziekte rachitis bleek immers sterk verbonden te zijn met de hoeveelheid zonlicht in die regio (zie de binnenshuis gekweekte puppies van Mellanby). Kinderen met rachitis konden vanaf 1919 genezen worden door bestraling met kunstmatig UV-licht, en zelfs met zonlicht.[6] Na verdergaand onderzoek patenteerde H. Steenbock de UV-bestraling van voedsel.[7] De toediening van sommige

[5] McCollum, E. V.; Simmonds, N.; Becker, J. E.; Shipley, P. G., Studies on Experimental Rckets XXI. An Experimental Demonstration of the Existence of a Vitamin Which Promotes Calcium Deposition. *Journal of Biological Chemistry* **1922,** 53, (2), 293-312.
[6] Huldschinsky, K., Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* **1919,** 45, 712-713.
[7] Carpenter, K. J.; Zhao, L., Forgotten Mysteries in the Early History of Vitamin D. *Journal of Nutrition* **1999,** 129, (5), 923-927.

bestraalde voedingsmiddelen bleek immers even gunstig als het bestralen van het individu zelf.

Net deze ontdekkingen, dat zowel zonlicht als levertraan rachitis kon genezen en voorkomen, zorgden voor menige vraagtekens. Maar het gevecht tegen de aandoening rachitis was gewonnen. Vanaf het moment dat kinderen bestraalde melk en brood gingen consumeren, kromp de endemische dreiging ineen tot een halfvergeten feit.

Doch, de queeste naar het inzicht in de werking van vitamine D was nog maar net begonnen. Vele jaren zocht men de essentiële stof die in het voedsel of de huid geactiveerd werd door UV-licht. Die stof werd steeds teruggevonden in vetten die bekend stonden omwille van hun steroïdeninhoud. Nadat de toen toonaangevende expert in sterolen, Adolf Windaus (Nobelprijs scheikunde 1928), werd gevraagd mee te werken, ontdekte men ergosterol (1926) (zie Figuur I.1).[8] Dit is een schimmelsteroïde dat na UV-belichting een sterk antirachitische werking vertoonde. Het bestralingsproduct werd opgezuiverd, geanalyseerd en vitamine D_2 gedoopt. Vitamine D_1 was de eerste kristallijne stof die na UV-bestraling van ergosterol werd afgezonderd. Het is een 1:1 mengsel van vitamine D_2 en lumisterol.



Figuur I. 1

[8] Wolf, G., The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. *Journal of Nutrition* **2004,** 134, (6), 1299-1302.

In 1936 isoleerde de groep van Windaus uiteindelijk 7-dehydrocholesterol uit varkenshuid. Ook zijn aanwezigheid in de menselijke huid en divers voedsel van dierlijke oorsprong werd aangetoond. Bestraling van die component (gesynthetiseerd door Windaus uit cholesterol in 1935) leidde eveneens tot een antirachitische substantie, genaamd vitamine D_3 of cholecalciferol (zie Figuur I.1).

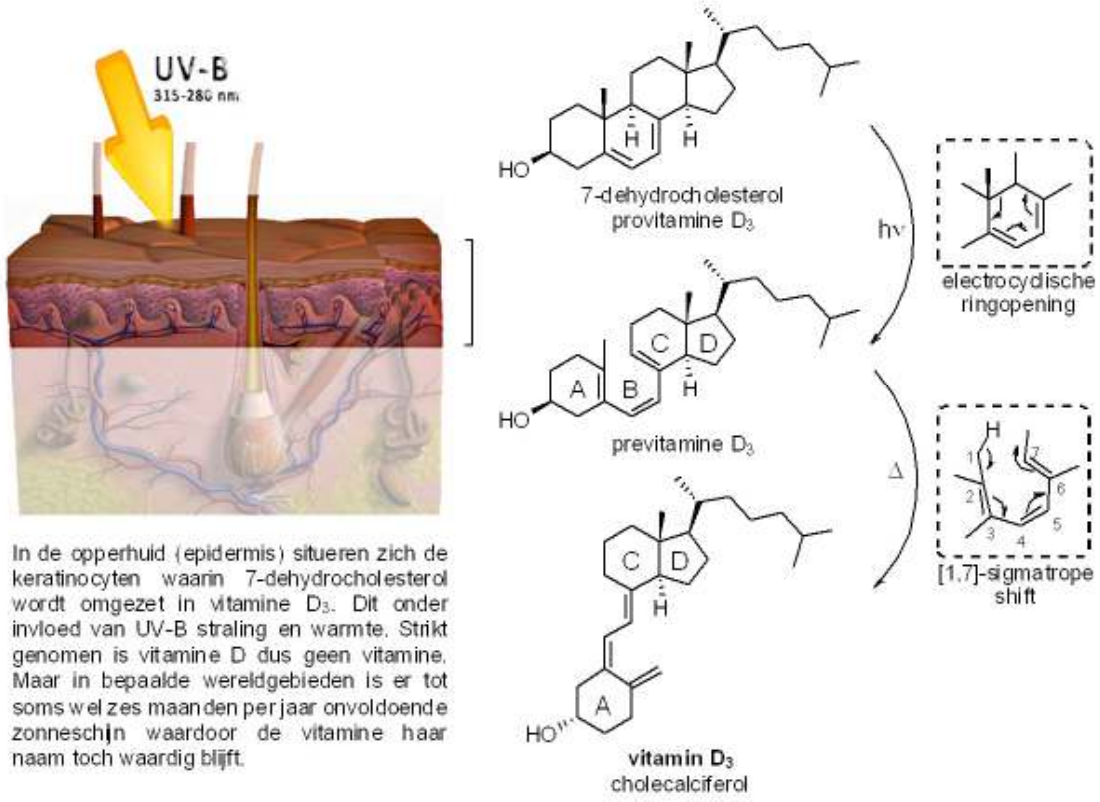
Door deze ontdekkingen werd het mogelijk om vitamine D te synthetiseren in relatief grote hoeveelheden, wat stukken minder kostte dan de UV-bestraling van tonnen voedsel. Ook ontweek men zo de soms negatieve werking van UV-licht op voedingsproducten en behoorde de endemie definitief tot het verleden.

I.3. Vitamin D_3 – Metabolisme

Tot op dit moment wist men een ziekte te behandelen, met een molecule die men kon identificeren en synthetiseren. Men had echter de middelen niet om na te gaan hoe dit product de zieke patiënten genas. De grote sprong voorwaarts kwam er in 1963 toen Norman en DeLuca de synthese van tritiumgelabelde vitamine D_3 publiceerden.[9] Deze radioactieve molecule kon na toediening gevolgd worden op zijn tocht door het lichaam. Hieronder beschrijven we de uiteindelijke resultaten.

De term vitamine D verwijst dus voornamelijk naar twee licht verschillende moleculen, vit D_3 aangemaakt door dierlijke wezens en vit D_2 van plantaardige oorsprong (of schimmels). In tegenstelling tot D_2 (vitamine D_2) kan de eerste ook aangemaakt worden in de menselijke huid, uit 7-dehydrocholesterol (zie Figuur I.2). In de keratinocyten vindt namelijk een reversibele fotochemische, electrocyclische ringopening (UV-B licht) met een daaropvolgende thermische [1,7]-sigmatrope hydride shift plaats.

[9] Macintyre, I.; Evans, I. M. A.; Larkins, R. G., Vitamin D. *Clinical Endocrinology* **1977,** 6, (1), 65-79.


UV-B
315-280 nm
In de opperhuid (epidermis) situeren zich de keratinocyten waarin 7-dehydrocholesterol wordt omgezet in vitamine D3. Dit onder invloed van UV-B straling en warmte. Strikt genomen is vitamine D dus geen vitamine. Maar in bepaalde wereldgebieden is er tot soms wel zes maanden per jaar onvoldoende zonneschijn waardoor de vitamine haar naam toch waardig blijft.
HO
H
H
7-dehydrocholesterol
provitamine D3
hν
electrocyclische ringopening
A
B
C
D
previtamine D3
Δ
[1,7]-sigmatrope shift
vitamin D3
cholecalciferol

Figuur I. 2

In de strikte zin van het woord is vitamine D_3 dus geen vitamine (maar zoals hierna blijkt een prohormoon). Het is echter zo dat op vele plaatsen in de wereld niet genoeg zonlicht schijnt voor een optimale zelfvoorziening. Zo dient de zon 45° boven de einder te staan of voor een minimale UV-index van drie te zorgen, opdat we voldoende cholecalciferol zouden kunnen aanmaken. In België is dit tijdens de wintermaanden onmogelijk. Ze dient op die momenten opgenomen te worden uit de voeding. Vitamine D_2 vinden we vooral terug in paddenstoelen en vitamine D_3 in vis, eigeel, levertraan (vette vis) en verrijkte voedingsmiddelen zoals melk en yoghurt. Zowel de Europese als de Amerikaanse overheden plaatsen de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine D op 5 µg per dag. Dit zijn 200 IU (International Units) ergocalciferol of cholecalciferol. Bepaalde onderzoekers zijn echter van mening dat deze dosis suboptimaal is.[10] Daar we op een zonnige

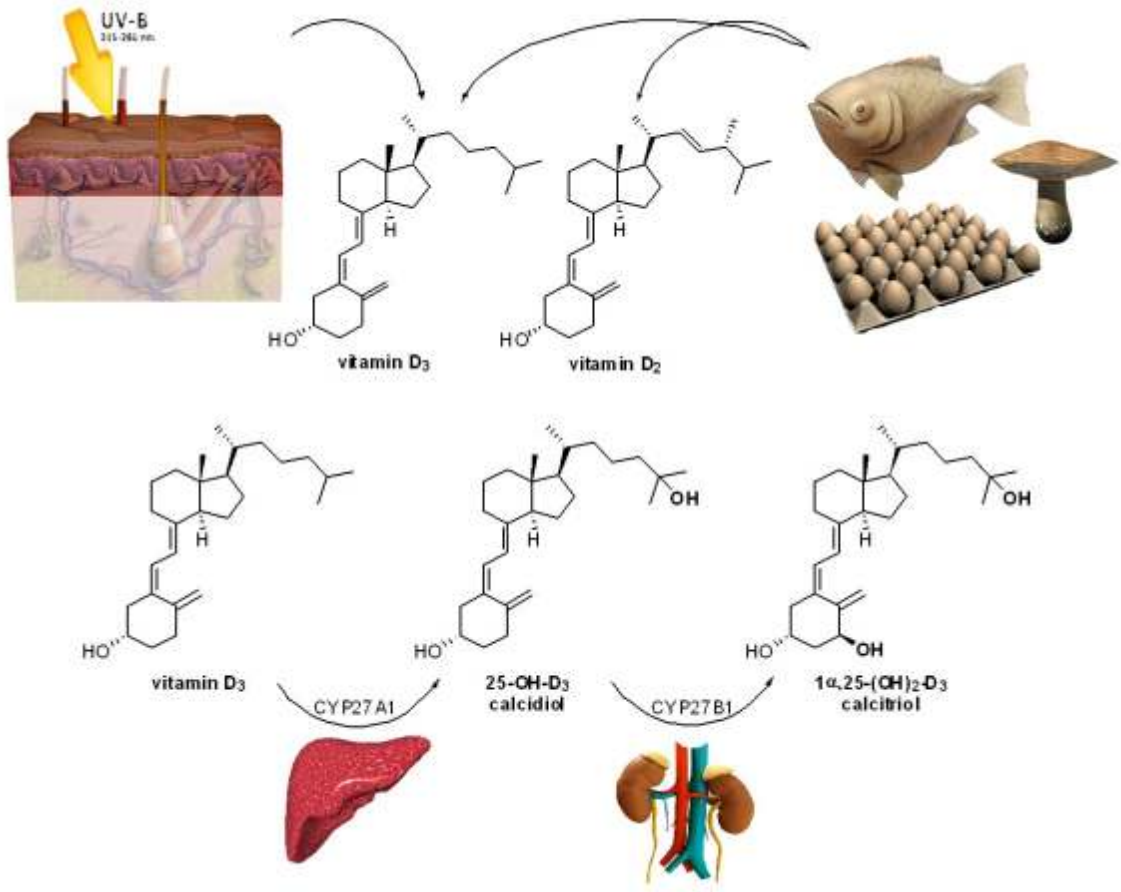
[10] Vieth, R., Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2004,** 89, 575-579.

zomerdag zelf ca. 12000 IU aanmaken en er veel tekorten worden vastgesteld, wil men tot een 50-voud van de huidige hoeveelheid gaan aanraden.

Uit de radioactieve tests is gebleken dat vitamine D_2 en vitamine D_3 geen biologische activiteit vertonen. Wel vond men tal van meer polaire metabolieten terug. Vitamine D circuleert dan ook maar voor even in de bloedbaan. Ze wordt ofwel opgeslagen in vetweefsel of afgevoerd naar de lever voor verder metabolisme. In de lever ondergaat vitamine D_3 immers een eerste activering, een enzymatische hydroxylering op koolstof 25 (leidende tot 25-OH-vitamine D_3 ofwel calcidiol) (zie Figuur I.3). Het hierbij betrokken enzym, CYP27A1, bevat een cytochroom P_{450} eenheid en wordt naast de lever ook voornamelijk teruggevonden in het huidweefsel. Deze hydroxylering is nagenoeg niet gereguleerd en de concentratie 25-hydroxy-vitamine D_3 (10-40 ng/ml of 25-125 nM) geeft dan ook een zeer goed beeld van de vitamine D-spiegel in het lichaam. Dit product vertoont matige biologische activiteit en een grote serumstabiliteit, voornamelijk verklaard door haar sterke affiniteit voor het transporteiwit, de vitamine D bindingsproteïne (hD-BP). Het metabolische lot van deze 'reserve' hangt af van de calciumbehoefte in het lichaam. De vraag naar calcium zal resulteren in een 1α-hydroxylatie, een calciumovermaat in een 24-hydroxylatie.

Het enzym 25-OH-D_3-1α-hydroxylase is verantwoordelijk voor de sterk gereguleerde stap waarbij door hydroxylering op de A-ring van 25-OH-D_3, het hormoon 1α,25-$(OH)_2$-vitamine D_3 (ook calcitriol genoemd) gevormd wordt. Dit hydroxylerend enzym, CYP27B1, bevat net zoals CYP27A1 een cytochroom P_{450} eenheid en zorgt voor een enorme activering van 25-OH-D_3. Het is die stof die instaat voor het onderhouden van de calciumhomeostase, die stof waarvan een tekort aanleiding geeft tot de deficiëntieziekte rachitis. Men klasseert de molecule onder de hormonen. Ze wordt immers zoals andere hormonen aangemaakt in bepaalde weefsels om andere cellen en hun metabolisme te beïnvloeden. De biosynthese wordt eveneens sterk gereguleerd, zo ook de degradatie ervan.

Indien aan de calciumbehoefte voldaan is, wordt de overmaat hormoon (en 25-OH-D_3) geneutraliseerd door verdere hydroxylering met CYP24. Dit enzym hydroxyleert op koolstof 24 en geeft zo het startschot van het katabolisme van vitamine D. Hierdoor wordt de vetoplosbare stof, wateroplosbaar en afvoerbaar door het lichaam.



Figuur I. 3

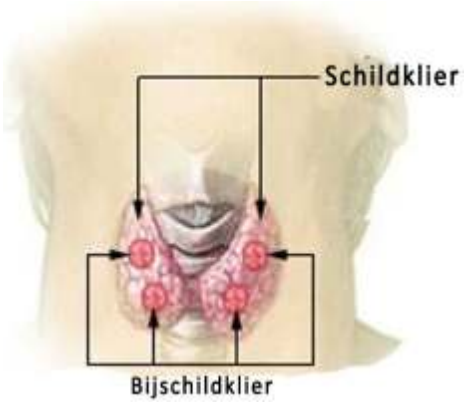
I.4. Vitamine D_3 – Biologische werking[11]

Calcium is zonder twijfel één van de nauwst gereguleerde substanties in het dierlijk serum. De serumcalciumconcentratie is nagenoeg gelijk aan die van zeewater en onderzoekers geloven dat het ontstaan van de calciumhomeostase terug te vinden is bij de emigratie van dieren uit de zee, naar zoet water en verder naar land. Het lijkt zeer waarschijnlijk dat de alom constante Ca^{2+}-concentratie in zeewater verantwoordelijk is voor de vele op calcium gebaseerde, lichaamsessentiële functies. Zo zijn onder andere zenuwtransmissie spiercontractie, bloedstolling, celadhesie en botconstructie afhankelijk van een constante calciumconcentratie. De drastische veranderingen bij de emigratie uit zeewater hebben geleid

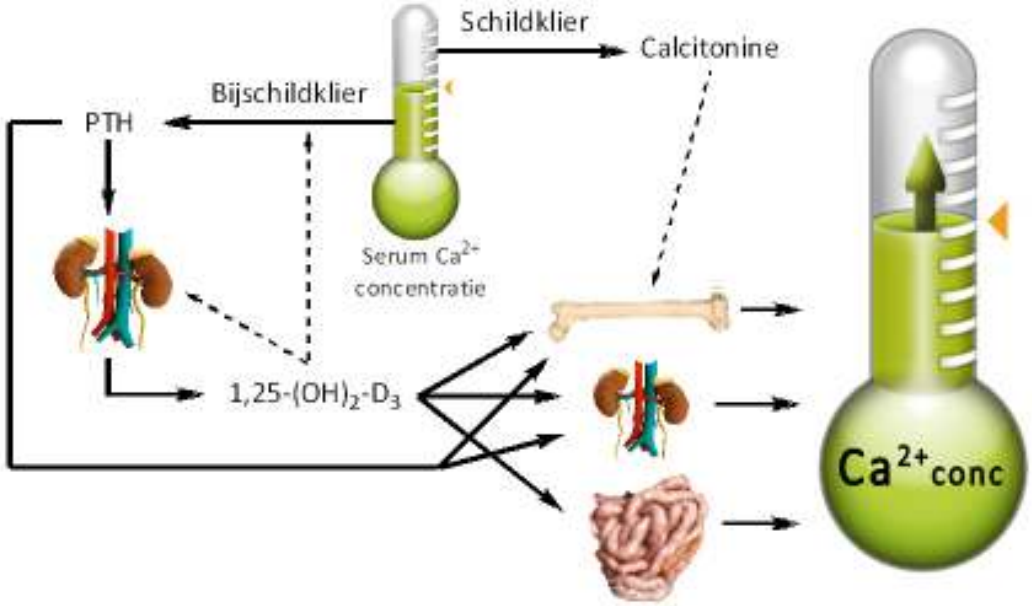
[11] Jones, G.; Strugnell, S. A.; DeLuca, H. F., Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiological Reviews* **1998,** 78, (4), 1193-1231.

tot een zeer complex calciumonderhoudend systeem. Hierin vervult het vitamine D endocriene systeem de hoofdrol, samen met het parathyroïdhormoon (PTH) en calcitonine (zie Figuur I.4).

De bijschildklieren worden aanzien als het calciumzintuig van ons lichaam. Bij de minste hypocalcemie (Ca^{2+} daling in het bloed) wordt in enkele seconden tijd het 84 aminozuren tellende peptidenhormoon PTH (parathyroïdhormoon) aangemaakt en afgescheiden. Dit hormoon kent een serumlevensduur van maximaal enkele minuten en de respectieve receptor wordt teruggevonden in de nieren en het bot. In de nieren stimuleert het PTH het enzym 25-OH-D_3-1α-hydroxylase en blokkeert het de fosfaatresorptie uit de urine. Dit zijn de eerste maatregelen om de calciumconcentratie op te krikken, zo ook de calcium mobilisatie vanuit het bot (BCM – *Eng. bone calcium mobilisation*). Daarenboven inhibeert het de werking van 25-OH-D_3-24-hydroxylase (het vitamine D afbrekende enzym).



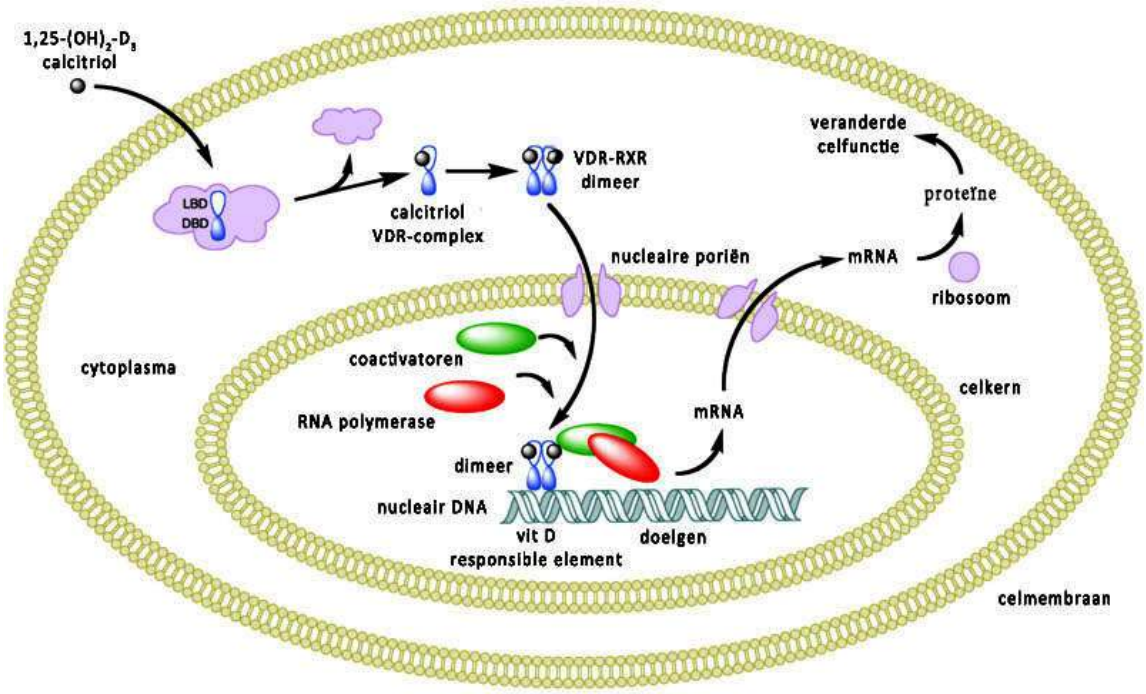
Het PTH stimuleert dus de 'tweede' hydroxylering van vitamine D_3 en brengt zo het hormoon 1α,25-$(OH)_2$-D_3 in het bloed (zie Figuur I.4). Na transport door de vitamine D bindingsproteïne (hDBP – *Eng. human D binding* protein) komt calcitriol terecht in één van haar receptoren, verdeeld over talrijke weefsels (zie verder). In verband met de calciumhomeostase onderscheiden we drie functies (weefsels): de calciumabsorptie uit de dunne darm, de calciummobilisatie vanuit de beenderen en de calciumresorptie vanuit de nieren. In de dunne darmen zorgt ze voor een verhoogde Ca^{2+} absorptie (ICA – *Eng. intestinal calcium absorption*). Hierbij zijn, na verloop van tijd en onderzoek, twee werkingsmechanismen onderscheiden. Een zeer snelle interactie (*RR rapid response*, enkele seconden) wordt verkregen door complexvorming met een membraangebonden receptor gelegen in het basaal lateraal membraan van de darmcel. (In de wetenschappelijke literatuur heerst nog heel wat onduidelijkheid over de identiteit van die membraanreceptor.) Deze interactie creëert een potentiaalverschil waardoor de calciumkanalen in werking worden gesteld, transcaltachia genoemd.



Figuur I. 4 (Dikke pijl = stimulatie, streepjespijl = inhibering)

Het tweede werkingsmechanisme is het meest voorkomende. Deze verloopt via de nucleaire vitamine D receptor, een element van de steroïdenhormoon receptorfamilie (NR1I1 – nucleaire receptor subfamilie 1, groep 1, lid 1). Het werkingsmechanisme via een dergelijke receptor verloopt steeds volgens een gelijkaardig patroon (zie Figuur I.5). In de kern van de darmcel wordt een specifiek gen overgeschreven naar een streng mRNA (*messenger* RNA) en op zijn beurt vertaald in de vorm van een proteïne, hier het calciumbindend proteïne (CaBP – *Eng. calcium binding protein*). Dit mechanisme kan zoals hier een gen 'aanschakelen' (*upregulate*) of zoals in de negatieve feedback op de bijschildklier, het gen voor PTH 'uitzetten' (*downregulate*). Naast de darm werkt calcitriol ook de BCM en calciumresorptie vanuit de nieren in de hand.

Indien het lichaam echter geconfronteerd wordt met hypercalcemie (een teveel aan Ca^{2+} in het bloed), scheidt de schildklier het hormoon calcitonine af dat als antagonist werkt van het PTH. Het is een 34 aminozuren tellend peptidehormoon met als hoofdtaak, de stopzetting van de calciummobilisatie uit het skelet. Dit hormoon is van absoluut belang daar te hoge Ca^{2+} concentraties aanleiding geven tot de calcificatie van zachte weefsels, in het bijzonder de nieren, het hart, de aorta en de darmen. Dit zou leiden tot orgaanfalen met de dood als gevolg.



Figuur I. 5 Enterocyt

(RXR - retinoïd X receptor, LBD - ligand bindingsdomein, DBD – DNA bindingsdomein)

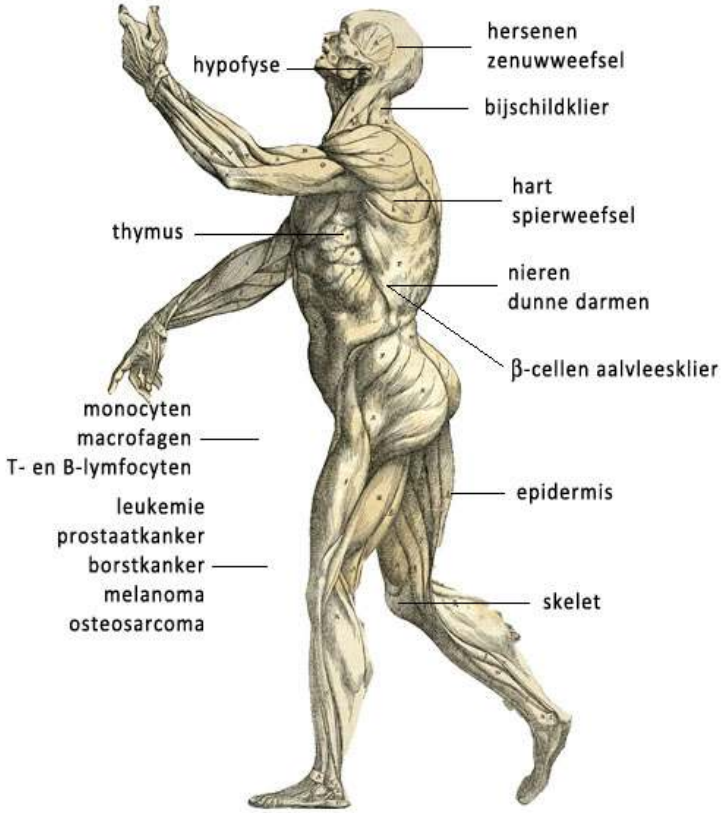
Verder onderzoek behandelt nog de mogelijke invloed van calcitriol op de fosfaatabsorptie in de dunne darm en de eventuele rol van 24,25-$(OH)_2$-vitamine D_3 in de calciumhomeostase.

I.5. Vitamine D_3 – Haar verdoken activiteiten [14,12]

De tests met ^{3}H-gelabeld calcitriol (jaren 1970) brachten, naast de hierboven beschreven bevindingen, iets bijzonder onverwachts aan het licht. De ingebrachte hoeveelheid calcitriol vond men niet enkel terug in de enterocytkern van de dunne darm, het nierweefsel of het skelet, maar ook in tal van andere weefsels (meer dan 30) die niet participeren in de calciumhomeostase (zie Figuur I.6). In deze weefsels wordt dan ook de vitamine D receptor (VDR) teruggevonden. Deze re-

[12] Nagpal, S.; Na, S.; Rathnachalam, R., Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. *Endocrine Reviews* **2005,** 26, (5), 662-687.

ceptor is met zeer lage abundantie verspreid in de weefsels. Karakterisering werd vanaf 1985 mogelijk na isolatie en zuivering uit de dunne darm van varkens.[13]



Figuur I. 6 VDR voorkomen in het menselijk lichaam

Het feit dat deze receptor zich in die weefsels bevindt, impliceert ook dat de biologische activiteit van het hormoon zich niet beperkt tot het reguleren van de calcium- en fosfaathomeostase. Als eerste werd zijn functie in de bijschildklier onder de loep genomen. Calcitriol is, zoals hierboven reeds vermeld, in staat de PTH-productie af te remmen. Maar nader onderzoek wees ook uit dat het hormoon de proliferatie van de bijschildkliercellen inhibeert. In 1982 vonden onderzoekers dat 1α,25-$(OH)_2$-D_3 ook de differentiatie van promyelocyten (een ontwikkelingsstadium van de granulocyt, een type witte bloedcel) in de hand werkt, induceert.[14] Deze bevindingen duiden een mogelijk nut van calcitriol bij de behan-

[13] Haussler, M. R.; Whitfield, G. K.; Haussler, C. A.; Hsieh, J.; Thompson, P. D.; Selznick, S. H.; Dominguez, C. E.; Jurutka, P. W., The Nuclear Vitamin D Receptor: Biological and Molecular Regulatory Properties Revealed. *Journal of Bone and Mineral Research* **1998,** 13, 325-349.

[14] Dusso, A. S.; Brown, A. J.; Slatopolsky, E., Vitamin D. *American Journal of Physiology* **2005,** 289, (1 (2)), F8-F28.

deling van hyperparathyroïdisme (een overproductie van PTH door de bijschildklier, *Eng. parathyroid gland*). Nog geen jaar later bleek calcitriol ook in de keratinocyten (epidermiscellen) prodifferentiërend en antiprolifererend te werken. Deze actie zou paracrien (afgifte van een hormoon door een cel, aan de directe omgeving) kunnen verlopen daar de huid het enige orgaan is dat vitamine D_3 kan aanmaken en omzetten tot calcitriol. Opnieuw verscheen zo een mogelijke therapeutische aanwending van calcitriol, namelijk bij hyperproliferatie van de huidcellen (psoriasis). Vele daaropvolgende onderzoeken lichtten ook de overige weefsels vanuit Figuur I.6 door. Het verband met en mogelijke behandeling van autoimmuunziekten zoals MS (multiple sclerose), diabetes en reumatoïde artritis werden gepubliceerd. Cyclosporine, een geneesmiddel dat orgaanafstoting na transplantatie tegenhoudt, zou door calcitriol mogelijks kunnen worden vervangen of geholpen. Daarenboven kan de antiprolifererende werking misschien gebruikt worden in de afremming van tumorgroei daar de VDR ook in dergelijke maligne weefsel voorkomt.

Er wordt vandaag de dag aangenomen dat minimum 1000 verschillende genen door 1α,25-$(OH)_2$-D_3 worden gereguleerd (inclusief diegene betrokken bij de calciumhomeostase). Maar calcitriol blijkt ook via de celmembraangebonden VDR meer te kunnen dan enkel de sturing van de calciumkanalen in de dunne darm. Zo regelt calcitriol ook de secretie van insuline door de pancreas en de calcium- en chloorkanalen in de osteoblasten.[11] Vele epidemiologische studies onthulden een invers verband tussen het voorkomen van bepaalde ziektes (griep, kanker, …) en de vitamine D serumconcentratie.[10,15,16,17] Onderzoekers hebben echter nog het raden naar de exacte werking en noodzaak van calcitriol en/of andere metabolieten in dergelijke weefsels. Maar de therapeutische bestemmingen van ons hormoon blijken plots legio.

Helaas is de effectieve therapeutische dosis voor dergelijke werkingen, hoger dan de fysiologische. Dergelijke hoge serumconcentraties geven aanleiding tot meer calciumverhogende activiteiten en tot complicaties zoals hypercalcemie

---

[15] Vieth, R., Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2004,** 89, 575-579.

[16] Cannell, J. J.; Vieth, R.; Umhau, J. C.; Holick, M. F.; Grant, W. B.; Madronich, S.; Garland, C. F.; Giovannucci, E., Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection* **2006,** 134, (06), 1129-1140.

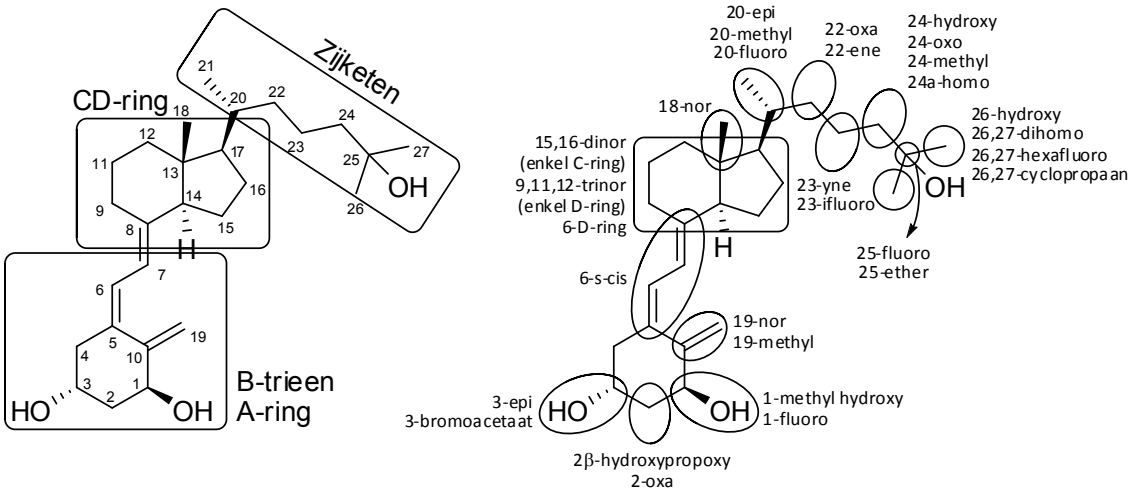
[17] Francis, R. M., The Vitamin D Paradox. *Rheumatology* **2007,** 46, (12), 1749.

en hypercalciuria. Deze nevenwerkingen zijn letaal daar de zachte spierweefsels (zoals het hart) letterlijk verkalken met de calcium die onttrokken is aan het skelet. Men dient dus op zoek te gaan naar een alternatief, naar een molecule die wel bv. antiprolifererend werkt maar geen klassieke calciumactiviteit ontketent. Men startte een grootschalig onderzoek naar de synthese van vitamine D_3 analogen. En niet zonder resultaat. Door soms lichte structuurveranderingen aan te brengen, slaagt men erin de 'twee activiteiten' los te koppelen.

I.6. Calcitriol analogen

Door de fotochemische ringopening van de steroïde B-ring, verliest 7-dehydrocholesterol zijn starre conformatie. Hierdoor worden vitamine D_3 en zijn hormonale metaboliet calcitriol gekenmerkt door een grote conformationele flexibiliteit. Chemisch gezien kunnen we de structuur van het aldus bekomen seco-steroïd opdelen in drie fragmenten (zie Figuur I.7). De A-ring met trieensysteem, de *trans*-verknoopte CD-ring en de zeer flexibele zijketen.

Begin jaren 1970 startte men de synthese van analogen van calcitriol. Zo bereidde men 1α-OH-D_3 (nu verkocht als One-Alpha® door Leo Pharmaceuticals) en 1α-OH-D_2, als vitamine D vervangend element voor patiënten waar het enzym 1α-hydroxylase in de nieren niet of onvoldoende functioneerde. De synthesewoede kwam pas echt op gang na de ontdekking van de antiproliferatieve en prodifferentiërende werking van calcitriol.



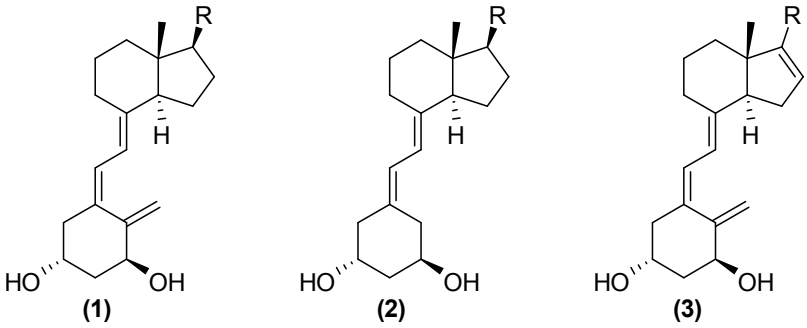
Figuur I. 7 Succesvolle calcitriol modificaties

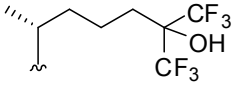
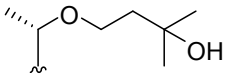
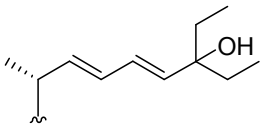
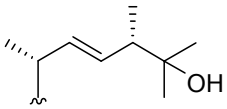
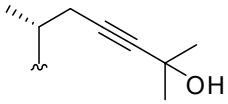
De nu al bijna 40-jarige zoektocht heeft geleid tot de synthese van honderden analogen. Het overgrote deel hiervan bevat een zijketenvariatie. Dit fragment is niet alleen het meest toegankelijke, maar manipulaties ervan worden ook verrassend goed getolereerd door de VDR. Figuur I.7 visualiseert in het rechtse deel een zeer beknopte samenvatting van de tot nu toe succesvolle structuurveranderingen. Enkele van deze of combinaties ervan resulteren in analogen met verhoogde selectiviteit wat betreft de niet-klassieke en klassieke effecten (bv. antikankereffect, immuunonderdrukking of botopbouw t.o.v. hypercalcemie).

Het eerste analoog dat in deze context op de farmaceutische markt verscheen, is calipotriol.[18] Dit product wordt nog steeds verkocht onder de naam Daivonex® (Leo Pharmaceuticals) voor de plaatselijke behandeling van psoriasis. Men gelooft dat de werking erin bestaat de hyperproliferatie van de keratinocyten te blokkeren, de keratinocyten te laten differentiëren en de ontstekingsverschijnselen af te remmen met immuun-onderdrukkende eigenschappen. Vanwege de snelle afbraak van dit analoog in het lichaam dient het aangebracht te worden op de huid, onder de vorm van bv. een zalf. Alleen dan blijft het product lang genoeg stabiel om bij 70% van de patiënten voor verlichting te zorgen.

Andere succesvolle analogen die verdere ontwikkeling in de farmaceutische industrie doorstaan, worden weergegeven in Tabel I.1.[11] Hierbij kan opgemerkt worden dat fluorering van de zijketen en derivatisatie aan C22 en C23 vaak worden toegepast. De reden hiervoor wordt gevonden in het feit dat de metabolische stabiliteit hierdoor wordt beïnvloed. Ook de homologatie van de zijketen (verlenging met één of meer koolstofatomen) en epimerisatie aan bepaalde stereogene koolstofcentra geven kans tot ontkoppeling van de biologische activiteiten.

[18] Kerkhof, V. D. E., The effect of addition of calcipotriol ointment (50 µg/g) to acitretin therapy in psoriasis. *British Journal of Dermatology* **1998,** 138, (1), 84-89.

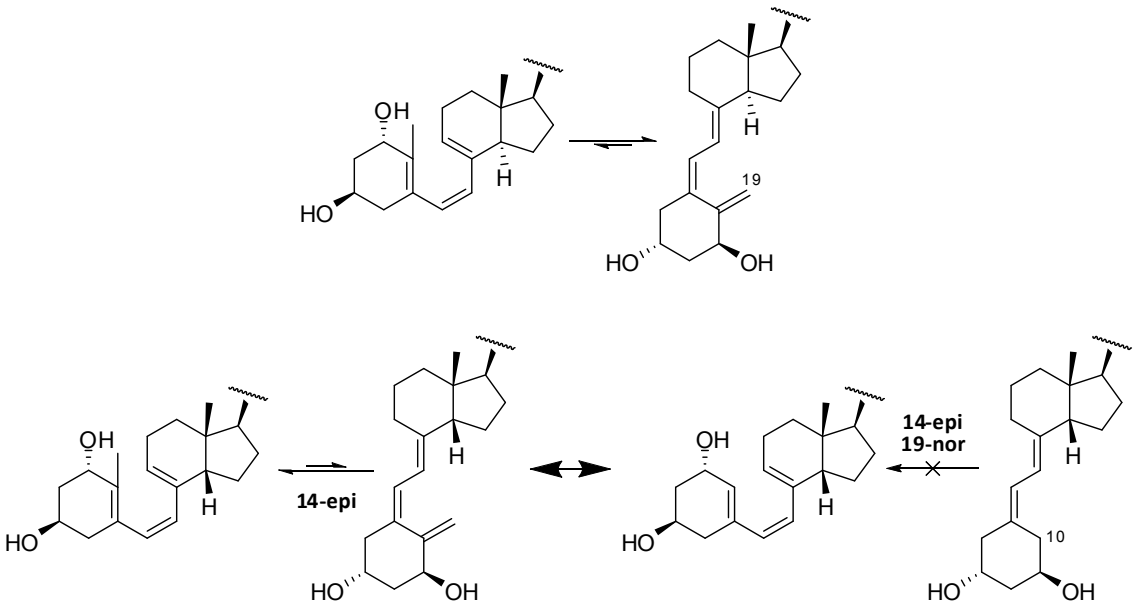


Zijketen (R)	Analoog	Firma	Therapeutische aanwending
	26,27-F_6-1α,25-$(OH)_2$-D_3 **(1)**	Discovery Penederm	Osteoporose Psoriasis
	22-oxacalcitriol (OCT) **(1)**	Chugai	Hyperparathyreoidisme Osteoporose
	EB1089 **(1)**	Leo	Borstkanker
	19-Nor-1α,25-$(OH)_2$-D_2 **(2)**	Abbott	Hyperparathyreoidisme
	1α,25-$(OH)_2$-16-ene-23-yne-D_3 **(3)**	Roche	Leukemie

Tabel I. 1 Calcitriolanalogen in de farmaceutische *pipeline*

Bepaalde structuurveranderingen dringen een tweede manipulatie op. Zo wordt in Figuur I.8 aangeduid hoe een *cis*-verknoopt hydrindaanskelet (CD-ring) aanleiding geeft tot de bekende [1,7]-sigmatrope hydride shift. Dit kan worden vermeden door eliminatie van de methyleengroep op C10. De analogen die hierbij ontstaan duidt men aan met de nor-nomenclatuur[19], namelijk 19-nor-calcitriol.

[19] Woolman, A. M., The Prefix 'Nor' in Chemical Nomenclature. *Nature* **1956,** 177, (4518), 1046.



Figuur I. 8

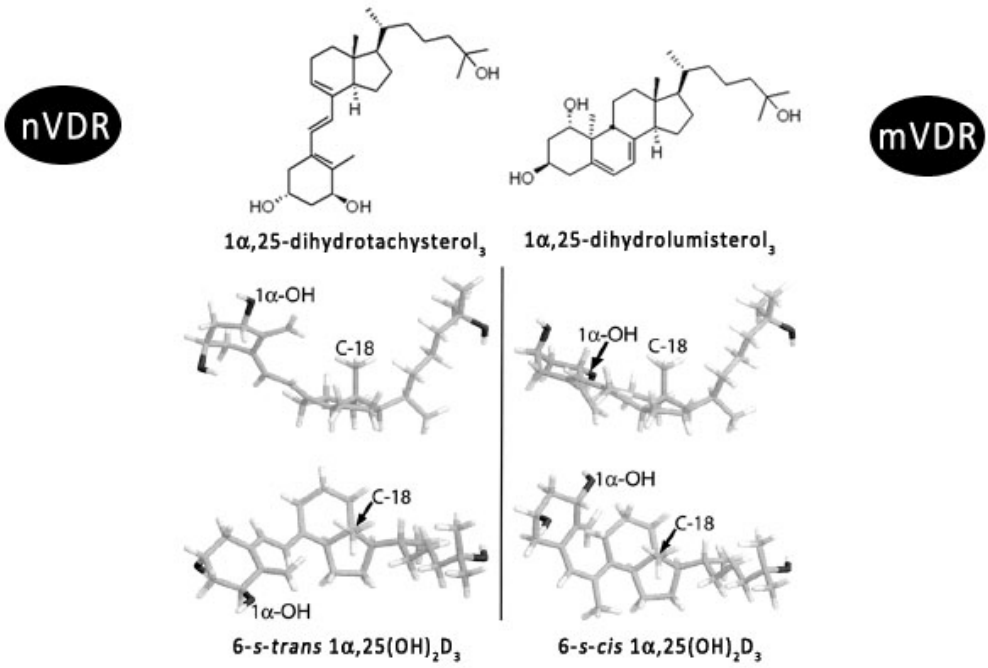
I.7 Structuur-activiteitsrelatie

De synthesestrategie bestaat erin een molecule aan te maken die de twee cruciale hydroxylgroepen op C1α en C25 reeds bevat en dit op min of meer dezelfde afstand van elkaar. Hun aanwezigheid beneemt de noodzaak van de enzymatische hydroxylaties, maar ontneemt zo ook het lichaam de mogelijkheid de hoeveelheid actief substraat te reguleren. Het succes van de therapie zal dan ook sterk bepaald worden door de farmacokinetiek van het beschouwde analoog.

Het zijn natuurlijk de configuratie en flexibiliteit van het analoog die de grootste rol spelen bij de ontkoppeling van activiteiten. Calcitriol is een secosteroïde en in vergelijking met andere steroïdehormonen opmerkelijk flexibel. [20] Het bevat centraal, naast de flexibele A-ring en zijketen, een vrij roteerbare C6-C7 binding (in het trieen systeem). Uit synthese van 6-*s-trans* en 6-*s-cis* geblokkeerde analogen en de daarbij opgemeten biologische activiteiten, is gebleken dat de respectievelijke activiteiten configuratiegebonden zijn (zie Figuur I.9). Zo is het 6-*s-cis* geblokkeerde analoog, 1α,25-$(OH)_2$ lumisterol$_3$, even actief als calcitriol wat

[20] Rochel, N.; Wurtz, J. M.; Mitschler, A.; Klaholz, B.; Moras, D., The Crystal Structure of the Nuclear Receptor for Vitamin D Bound to Its Natural Ligand. *Molecular Cell* **2000,** 5, (1), 173-179.

de snelle respons activiteit betreft. In tegenstelling hiermee vertoont het 6-*s*-*trans* geblokkeerde analoog, 1α,25-$(OH)_2$ dihydrotachysterol$_3$, enkel activiteit ten gevolge van interactie met de nucleaire VDR (6-*s*-*trans* conformatie volgt uit X-straalkristallografie van een VDR-calcitriol complex).[21,22]



Figuur I. 9

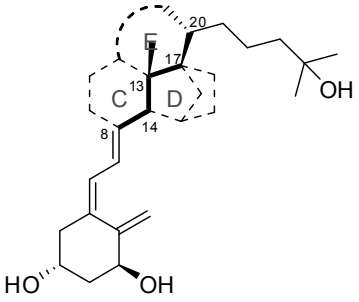
In samenwerking met de afdeling 'Experimentele geneeskunde en endocrinologie (Legendo)' te Leuven [23], richtte onze onderzoeksgroep zich de laatste decennia op de studie van de structuur-activiteitsrelatie tussen calcitriol en de VDR. Bij de synthese van analogen ging de aandacht in het bijzonder naar CD-ring

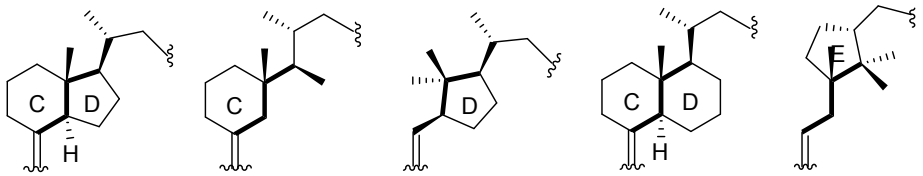
[21] Norman, A. W.; Okamura, W. H.; Hammond, M. W.; Bishop, J. E.; Dormanen, M. C.; Bouillon, R.; vanBaelen, H.; Ridall, A. L.; Dance, E.; Khoury, R.; FarachCarson, M. C., Comparison of 6-s-cis- and 6-s-trans-locked analogs of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D-3 indicates that the 6-s-cis conformation is preferred for rapid nongenomic biological responses and that neither 6-s-cis- nor 6-s-trans-locked analogs are preferred for genomic biological responses. *Molecular Endocrinology* **1997,** 11, (10), 1518-1531.

[22] Okamura, W. H.; Midland, M. M.; Hammond, M. W.; Abd. Rahman, N.; Dormanen, M. C.; Nemere, I.; Norman, A. W., Chemistry and conformation of vitamin D molecules. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **1995,** 53, (1-6), 603-613.

[23] Laboratorium voor experimentele geneeskunde en endocrinologie, Katholieke Universiteit Leuven, Onderwijs en navorsing, Herestraat 49, B-3000 Leuven.

modificaties.[24] De creatie van dergelijke analogen begint met het strippen van het hydrindaansysteem tot op de ruggengraat C8-C20. Op deze as kunnen nu, al dan niet rekening houdend met de oorspronkelijke configuratie aan de vijf koolstofcentra, bepaalde koolstofringen worden aangebracht. Zo werden reeds analogen aangemaakt met enkel de C-ring, enkel de D-ring, een 5-ring C-ring, een 6-ring (stoelconformatie!) D-ring, een nieuwe E-ring, een decalinesysteem of een spirosysteem (zie Figuur I.10). Ter illustratie staan voor enkele onder hen de waargenomen biologische activiteiten weergegeven t.o.v. calcitriol (uitleg zie HOOFDSTUK IV). Met behoud van de natuurlijke zijketen en A-ring vertonen deze CD-ring gemodificeerde analogen dikwijls verhoogde antiproliferatieve en prodifferentiërende eigenschappen, met behoud of vermindering van de calcemische werking.[25]





	$1\alpha,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$	ZG 1368 (C-Ring)	SL 117 (D-Ring)	CY 10012 (decaline)	KS 176 (E-Ring)
VDR (%)	100	60	80	90	10
HL-60 (%)	100	1000	85	1000	20
MCF-7 (%)	100	6000	85	2250	30
Calcium serum	100	50	0,3	200	<0,1

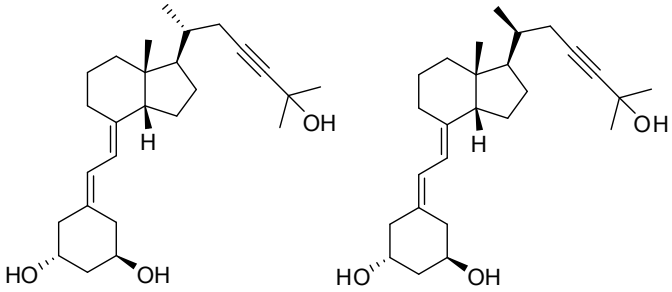
Samenvatting van de biologische activiteiten van de CD-ring gemodificeerde analogen. Vitamine D receptor (VDR) binding, inductie van celdifferentiatie op HL-60 leukemiecellen, inhibitie van celproliferatie op MCF-7 borstkankercellen en klassieke calciumwerking bij muizen (*in vivo*). Dit alles uitgedrukt t.o.v. calcitriol (= 100%) (zie Hoofdstuk 4).

Figuur I. 10 Biologische activiteiten van enkele calcitriolanalogen. [24]

[24] Bouillon, R.; Verlinden, L.; Eelen, G.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Mathieu, C.; Verstuyf, A., Mechanisms for the selective action of Vitamin D analogs. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2005,** 97, (1-2), 21-30.

[25] Verstuyf, A.; Verlinden, L.; Van Etten, E.; Shi, L.; Wu, Y.; D'Halleweyn, C.; Van Haver, D.; Zhu, G.; Chen, Y.; Zhou, X., Biological Activity of CD-Ring Modified 1a, 25-Dihydroxyvitamin D Analogues: C-Ring and Five-Membered D-Ring Analogues. *Journal of Bone and Mineral Research* **2000,** 15, (2), 237-252.

Door nu alle analogen te rangschikken volgens de verkregen scheiding in activiteiten, ontstaat er een hitlijst van topanalogen. In Figuur I.11 staat deze voorlopige lijst weergegeven, evenals de twee analogen met de grootste specifieke ratio. Dergelijke analogen worden onderworpen aan extra metabolische studies (i.v.m. de farmacokinetiek), genregulerende studies en zelfs in vivo toediening bij muizen met borstkanker. De twee 14-epi analogen TX522 en TX527 bleken de tumorgroei veel sterker af te remmen dan calcitriol en dit met sterk verminderde calcemische nevenwerkingen. [26]



Hoogste biologische selectiviteiten

Analoog	MCF-7	Ca^{2+}	**Ratio**
calcitriol	100	100	1
→ **TX 522 (CD-cis)**	**4000**	**0,25**	**16000**
→ **TX 527 (CD-cis)**	**7500**	**2**	**3750**
WY 718 (D-ring)	3500	1	3500
CD 483 (E-ring)	215	0,1	2150
CD 578 (D-ring)	2000	1	2000
CY 616 (C-ring)	1275	1	1275
OCT	100	0,3	350
Ro 24-5531	8500	25	340
Ro 23-7553	2500	8	312
Ro 25-6759	3000	13	231
MC 903	150	1	150
KH 1060	20000	500	50
EB 1089	5000	120	42

Oorsprong van de superagonistische eigenschap van de analogen TX 522 en TX 527

	calcitriol	TX 522	TX 527
Analoog-VDR	1	0,08-0,5	0,3-2
Analoog-VDR-RXR	1	0,04	0,3
Analoog-VDR-RXR-VDRE	1	0,07-3	0,3-1,4
→ **Co-Activatoren**	1	**9-50**	**40-50**
Gentranscriptie	1	5-20	6-56
Celeffecten	1	14	62

Figuur I. 11[27]

[26] Verlinden, L.; Verstuyf, A.; Quack, M.; Van Camp, M.; Van Etten, E.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Carlberg, C.; Bouillon, R., Interaction of two novel 14-epivitamin D3 analogs with vitamin D3 receptor-retinoid X receptor heterodimers on vitamin D3 responsive elements. *Journal of Bone and Mineral Research* **2001,** 16, (4), 625–638.

[27] Bouillon, R.; Verlinden, L.; Eelen, G.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Mathieu, C.; Verstuyf, A., Mechanisms for the selective action of Vitamin D analogs. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2005,** 97, (1-2), 21-30.

Er is nog heel wat onderzoek vereist om deze verschillen t.o.v. 1α,25-$(OH)_2D_3$ te kunnen verklaren. De structuur-activiteitsrelatie kan beter begrepen worden door na te gaan op welk cellulair niveau een analoog superagonistisch wordt. In de celkern ondergaat het analoog immers bindingen met de VDR, de RXR (dimerisatie met de retinoïd X receptor), het DNA-fragment (VDRE – *vitamin D responsive element*) en de co-activatoren. Een dergelijke studie werd uitgewerkt voor de twee analogen TX522 en TX527 (zie Figuur I.11).[23,27] Hieruit bleek dat de superagonistische eigenschappen pas tot uiting komen op het moment dat de co-activatoren binden op het VDR-RXR-VDRE complex. De twee analogen blijken hierbij te zorgen voor een betere co-activatorenbinding en zo een verhoogde gentranscriptie teweeg te brengen. 22-Oxacalcitriol (OCT, zie Figuur I.11 en Tabel I.1) rekruteert zelfs selectief één van de drie normaal parate co-activatoren. Het lijkt dus correct te veronderstellen dat een analoog het oppervlak van het ligand-receptorcomplex wijzigt en zo ook een gewijzigde voorkeur voor bindingspartners veroorzaakt. De kristalstructuur van een aanzienlijke groep 'goede' analogen (zo ook het sterische 'gemini'-analoog met twee zijketens op C20[28]) met de VDR, vertoont echter geen enkele oppervlaktewijziging. Eenzelfde conclusie voor het complex in oplossing (kernmatrix) is noch bewezen, noch ontkracht. Kristalstructuren van het VDR-RXR complex zouden hierbij voor verduidelijking kunnen zorgen.

Een andere selectiviteitsverklaring kan misschien gevonden worden in een gerichte VDRE bindingskeuze van het VDR-RXR complex. Er werden immers reeds duidelijke verschillen tussen de VDRE's beschreven.[29]

VDR-activering is daarenboven ook het startschot van de proteasome degradatie van de VDR. Nu is ook gebleken dat de zeer potente analogen KH1060 en EB1089 (zie Figuur I.11 en Tabel I.1) deze afbraakprocedure kunnen afremmen en zo hun efficiëntie verhogen.[30]

---

[28] Ciesielski, F.; Rochel, N.; Mitschler, A.; Kouzmenko, A.; Moras, D., Structural investigation of the ligand binding domain of the zebrafish VDR in complexes with 1a, 25 (OH) 2D3 and Gemini: purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2004,** 89, 55-59.

[29] Quack, M.; Carlberg, C., Selective recognition of vitamin D receptor conformations mediates promoter selectivity of vitamin D analogs. *Molecular Pharmacology* **1999,** 55, (6), 1077-1087.

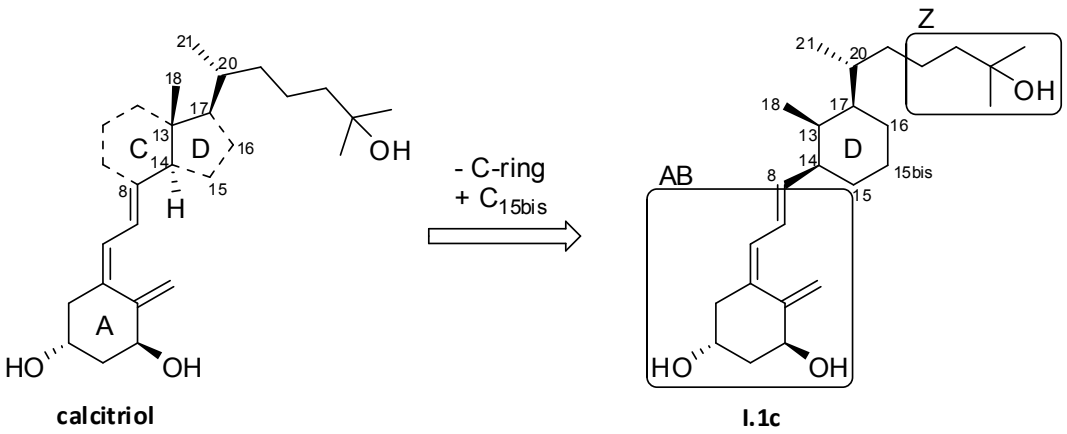
[30] Jääskeläinen, T.; Ryhänen, S.; Mahonen, A.; DeLuca, H. F.; Mäenpää, P. H., Mechanism of action of superactive vitamin D analogs through regulated receptor degradation. *Journal of Cellular Biochemistry* **2000,** 76, (4), 548-558.

I.8 Doelstelling

Uit dit alles blijkt dat de structuur-activiteitsrelatie nog maar net enkele van haar geheimen heeft prijs gegeven. Dit doctoraatsonderzoek wil in dit opzicht een bijdrage leveren met de synthese van een doordachte analogenreeks. Door de samenwerking met de afdeling 'Experimentele geneeskunde en endocrinologie (Legendo)' te Leuven, kunnen we, na succesvolle synthese, de analogen screenen op hun biologische activiteiten. Moleculaire *modelling* van de serie en de desbetreffende activiteiten kunnen het inzicht in de structuur-activiteitsrelatie mogelijks verruimen.

Meer concreet gaat onze interesse uit naar analogen waarbij een welbepaalde oriëntatie wordt opgedrongen aan de zijketen. De ruimtelijke positie van de zijketen is immers zeer belangrijk gebleken. Zo vertoont het koolstof 20 epimeer van calcitriol, naast een vergelijkbare VDR-bindingsaffiniteit, een veel sterkere prodifferentiërende en calcemische werking. Door de gewijzigde stereochemie aan C20 bevindt de zijketen zich in een totaal andere deelruimte. Eén van de meest potente analogen is dan ook een 20-*epi*-variant, nl. KH1060 (zie Tabel I.1 en Figuur I.11).

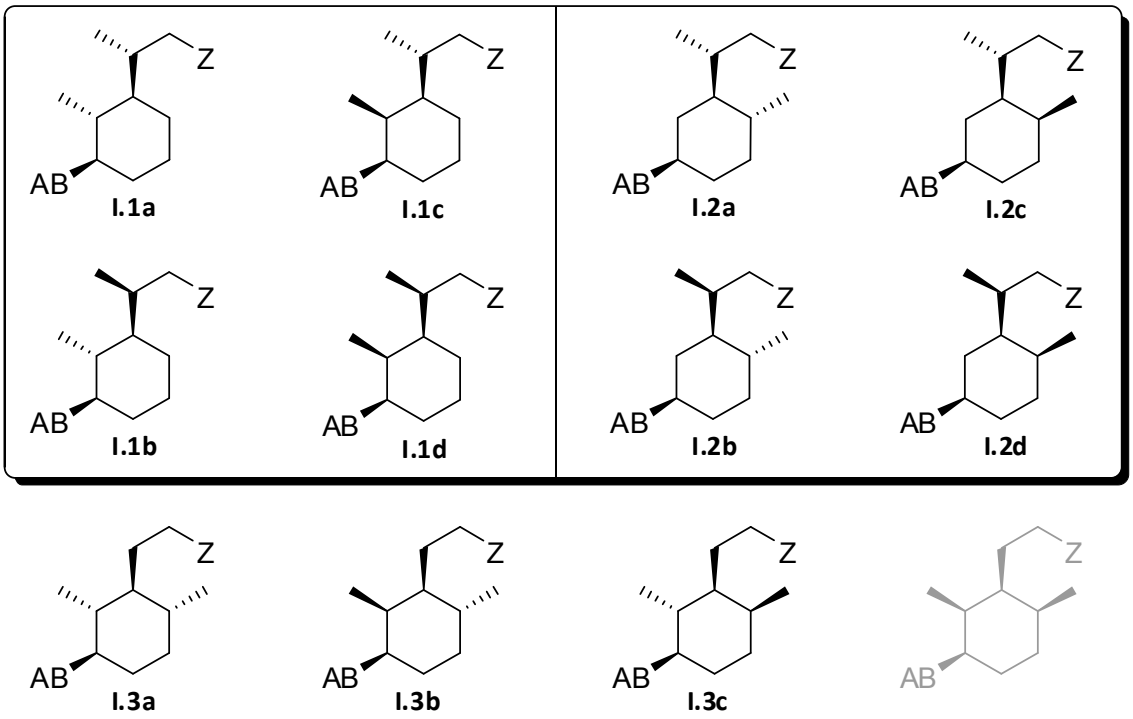
Het betreft hier een serie analogen waarbij het centrale CD-fragment wordt vervangen door een enkele D-ring (zesring) (zie Figuur I.12). De rigiditeit van het hydrindaansysteem wordt vervangen door deze van een starre stoelconformatie ter hoogte van de D-ring. De relatieve *cis*-configuratie van de zijketen (op C17) en de seco B-ring (op C14) herleidt de D-ring immers tot één stoelvorm waarbij beide groepen de stabielere equatoriale positie innemen.



calcitriol **I.1c**

Figuur I. 12

Deze starre stoelconformatie biedt de mogelijkheid om via de configuratie aan C13 en C20, een welbepaalde oriëntatie aan de zijketen op te dringen (zie verder). Combineren van de twee methylconfiguraties levert ons een eerste reeks analogen **I.1a-d** op (zie Figuur I.13). Naast deze 'natuurlijke' C13-C20 dimethylanalogen, bezitten ook C16-C20 analogen dit richtend effect op de zijketen. Op dezelfde wijze onderscheiden we een tweede reeks analogen **I.2a-d**.

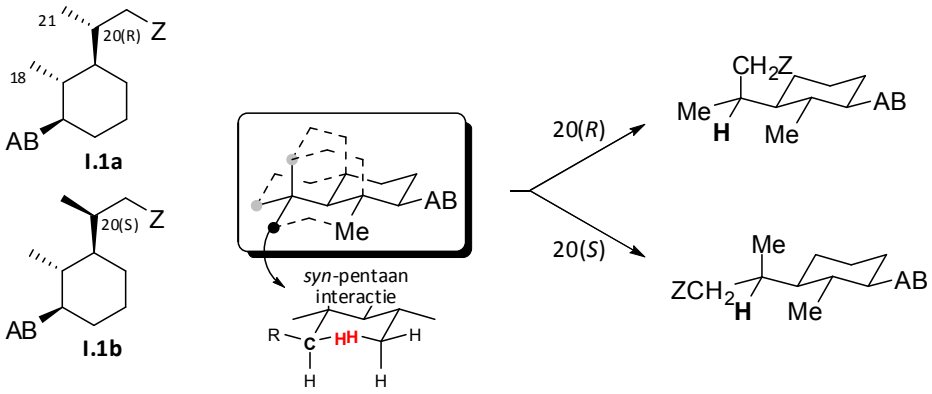


Figuur I. 13

In Figuur I.13 wordt nog een derde reeks analogen aangehaald waarbij de twee methylgroepen op C13 en C16 een gelijkaardige invloed uitoefenen op de ruimtelijke vrijheid van de zijketen. Deze analogen **I.3a-c** werden enkele jaren terug gesynthetiseerd en opgevolgd door Stefan Gabriëls.[31] De analogenreeks **I.1-I.2** kan derhalve aanzien worden als het tweede luik van een intense studie over de zijketenoriëntatie en de daaraan gekoppelde invloed op de biologische activiteit.

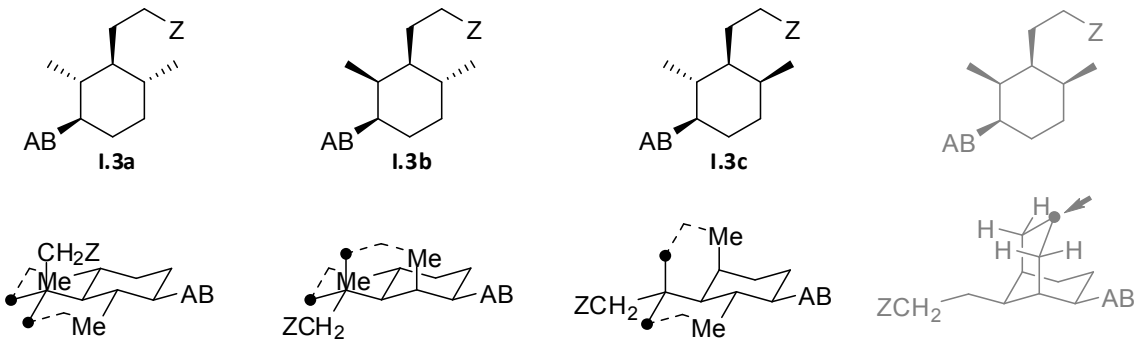
[31] Gabriels, S.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P.; Verstuyf, A.; Bouillon, R., Development of analogues of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D-3 with biased side chain orientation: Methylated des-C,D-homo analogues. *Chemistry - A European Journal* **2001,** 7, (2), 520-532.

Om het richtend effect van de twee methylgroepen (Me18 en Me21) te verduidelijken, dienen we de respectievelijke stoelconformaties nader te beschouwen. In Figuur I.14 wordt dit effect uitgewerkt voor de analogen **I.1a** en **I.1b**. Uit de omkaderde stoelvorm valt op te maken dat door de sterische H-H interactie (*syn*-pentaan interactie) de zwarte stip nagenoeg ontoegankelijk is voor een C-atoom van de zijketen of Me18. Hierbij houden we enkel rekening met de meest stabiele geschrankte bindingsposities. De destabilisatie veroorzaakt door de inname van een dergelijke positie (zwarte stip) wordt geschat op 7 à 9 kJ mol^{-1}. Afhankelijk van de configuratie aan C20 onderscheiden we dus twee analogen (**I.1a** en **I.1b**) en ook twee starre stoelconformaties. De zijketenbasis wordt in analoog **I.1a** dus boven het vlak van de zesring gestuwd, waar die in de molecule **I.1b** in een andere deelruimte wordt gepositioneerd.



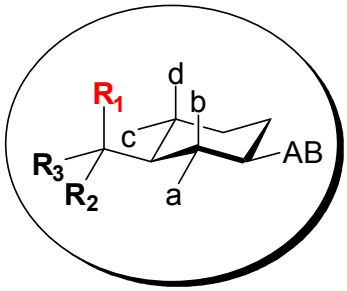
Figuur I. 14

Dezelfde denkpiste wordt herhaald voor de reeds gesynthetiseerde analogen **I.3a-c** (zie Figuur I.15). De combinatie van deze twee methylsubstituenten op C13 en C16 resulteert in een gelijkaardige sturing van de zijketenbasis. Ook valt te begrijpen waarom de *all-cis*-configuratie niet kon worden aangemaakt.



Figuur I. 15

Voor deze drie analogen **I.3a-c** wordt in Figuur I.16 de bindingsaffiniteit met de VDR, de antiproliferatieve eigenschap (MCF-7) en de klassieke calciumactiviteit weergegeven. De biologische resultaten van analoog **I.3a** springen hierbij meteen in het oog. Deze molecule scoort opmerkelijk beter dan de twee andere en inhibeert de celproliferatie zelfs twee maal sterker dan calcitriol. In het werk van Stefan Gabriëls werd deze waarneming voorzichtig gekoppeld aan de door de zijketen ingenomen deelruimte R_1.



R_1, R_2 en R_3 zijn Zijketen, Me of H.

Biologische activiteiten van **I.3a-c** t.o.v. de ingenomen deelruimte R_x

analogen	R_x	VDR	MCF-7	Ca serum
calcitriol		100	100	100
ac - **I.3a**	R_1	20	**200**	**4**
bc - **I.3b**	R_2	2	30	<0.25
ad - **I.3c**	R_3	2	70	<0.25

Door de zijketen ingenomen deelruimte R_x
opgelegd door de methylgroepen (Me a,b,c of d en Me op C20)

analogen	a	b	c	d
	I.1a R_1	**I.1c** R_3	**I.2a** R_2	**I.2c** R_3
	I.1b R_3	**I.1d** R_2	**I.2b** R_1	**I.2d** R_2
a			**I.3a** R_1	**I.3c** R_3
b			**I.3b** R_2	

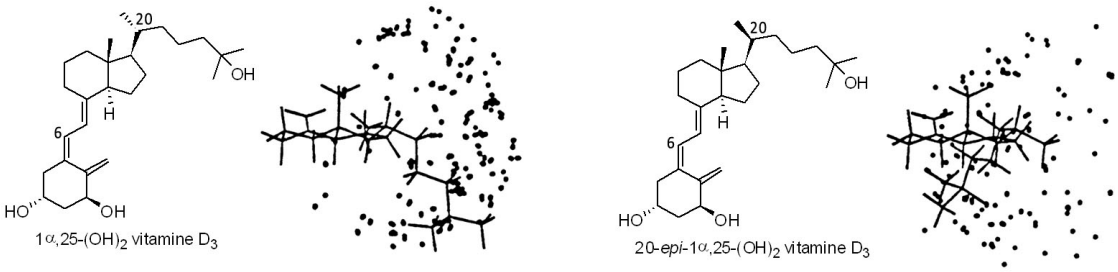
Figuur I. 16 Dit kader geeft een schematische weergave van alle besproken analogen. De posities a,b,c en d duiden de plaats op de zesring die bezet is door de methylgroep Me18. Alle combinaties van deze vier posities met de twee mogelijke configuraties aan C20 resulteren in de acht analogen I.1-I.2. Naast de nummering wordt voor elk van deze analogen de deelruimte R gegeven die aan de zijketen wordt opgedrongen.

Ook in Figuur I.16 wordt verduidelijkt hoe in onze C13-C20 (**I.1a-d**) en C16-C20 (**I.2a-d**) analogenreeks, telkens één analoog dezelfde zijketenoriëntatie R_1 bezit. Als de biologische activiteit effectief gelinkt mag worden aan de zijketenori-

entatie, dan kunnen we verwachten dat de analogen **I.1a** en **I.2b** een gelijkaardige selectiviteit zullen vertonen.

I.9 Dot-maps

De zijketen is een zeer flexibele entiteit. Vrije rotatie rond de zes enkele bindingen resulteert theoretisch in 729 geschrankte rotameren (3^6 = 729 – elke rotatie in stappen van 120°). Centraal in dit soort werk staat het gebruik van een conformationele visualisatietechniek, om de geprefereerde geometrie van de zijketen te verduidelijken. Het concept van dot-maps werd het eerst geïntroduceerd door de groep van Okamura.[32,33] In een dergelijke benadering worden, binnen een bepaald energiebereik, alle mogelijke lokale minimumenergieconformaties weergegeven, die de zijketen 'kan' innemen. Omdat een overlaptekening van alle berekende conformaties onoverzichtelijk wordt, visualiseert men elk van die conformaties met een punt (dot). Deze correspondeert met het zuurstofatoom op C25 van die conformatie. De bekomen puntenverzameling wordt gesuperponeerd op de lijnvoorstelling van de absolute minimumenergieconformatie (zie Figuur I.17). Noteer dat, omwille van de complexiteit, deze berekeningen en voorstellingen werden uitgevoerd op moleculen die de A-ring ontbreken (C6 werd vervangen door een H-atoom).

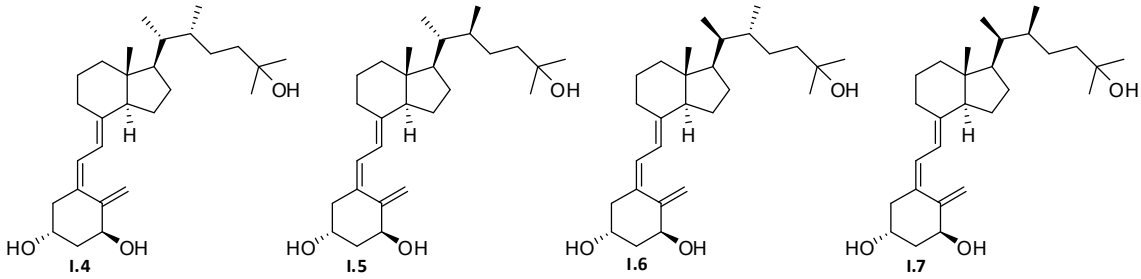


Figuur I. 17 Dot-maps met energiebereik van 20 kJ mol^{-1}. Telkens het vooraanzicht (zijketen achteraan).

[32] Okamura, W. H.; Palenzuela, J. A.; Plumet, J.; Midland, M. M., Vitamin D: structure-function analyses and the design of analogs. *Journal of Cellular Biochemistry* **1992,** 49, (1), 10-8.

[33] Midland, M. M.; Plumet, J.; Okamura, W. H., Effect of C 20 stereochemistry on the conformational profile of the side chains of vitamin D analogs. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **1993,** 3, (9), 1799-1804.

De onderzoeksgroepen van Yamada en DeLuca definieerden op basis van een studie van calcitriol en zijn 20-*epi* analoog, vier verschillende deelruimten ingenomen door de zijketen (A en G voor calcitriol, EA en EG voor 20-*epi*-calcitriol en later nog een F-regio – zie verder Figuur I.20).[34,35] Zij ontwikkelden ook de conformationeel beperkte analogen **I.4-I.7** (zie Figuur I.18) waarbij de respectievelijke zijketens elk één van deze deelruimten innemen.[36] Nu bleek de geprefereerde zijketenoriëntatie, van het meer potente analoog, verdeeld in de regio EA (20-*Epi*, C13-C17-C20-C22 *Anti*). Deze voorkeur werd eveneens vastgesteld voor andere 'actieve' analogen.



Figuur I. 18

Uit de meest actieve molecule **I.6** en de minst actieve **I.7**, ontwikkelde onze onderzoeksgroep een zogenaamd relatief actief volume.[37] Deze bol werd zo gekozen dat ze de grootst mogelijke molfractie van de zijketenconformaties van **I.6** bevat en tegelijkertijd de laagst mogelijke molfractie (hier 0%) van het analoog **I.7**. Een 'goed' analoog (met scheiding van de activiteiten) zou, met andere woor-

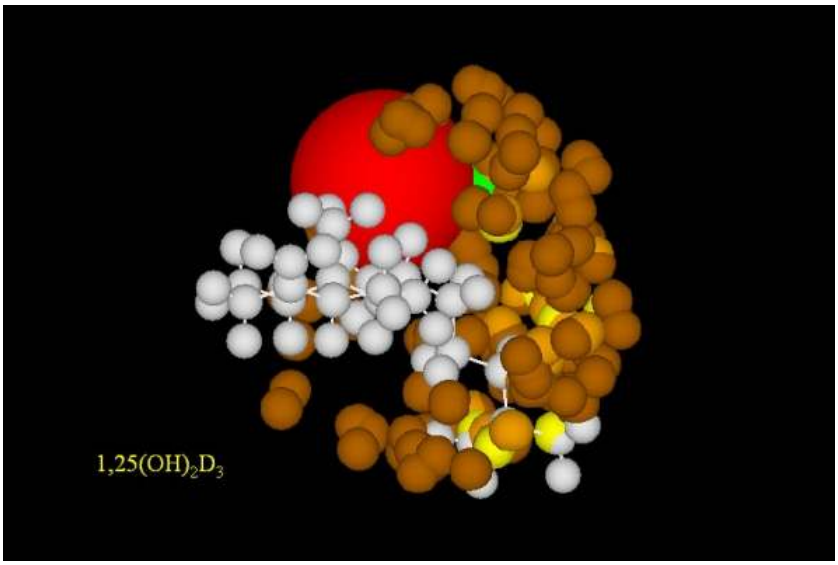
[34] Yamamoto, K.; Sun, W. Y.; Ohta, M.; Hamada, K.; DeLuca, H. F.; Yamada, S., Conformationally restricted analogs of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and its 20-epimer: compounds for study of the three-dimensional structure of vitamin D responsible for binding to the receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996,** 39, (14), 2727-37.

[35] Yamada, S.; Shimizu, M.; Yamamoto, K., Structure-Function Relationships ofVitamin DIncluding Ligand Recognition bythe Vitamin DReceptor. *Medicinal Research Reviews* **2003,** 23, (1), 89-115.

[36] Yamamoto, K.; Ooizumi, H.; Umesono, K.; Verstuyf, A.; Bouillon, R.; DeLuca, H. F.; Shinki, T.; Suda, T.; Yamada, S., Three-dimensional structure-function relationship of vitamin D: Side chain location and various activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999,** 9, (7), 1041-1046.

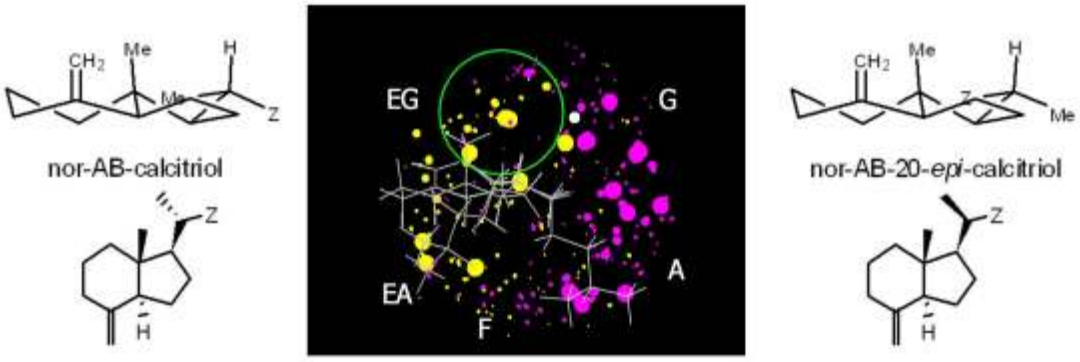
[37] Van Haver, D.; De Clercq, P. J., On the use of volume maps in the conformational analysis of vitamin D analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998,** 8, (9), 1029-1034.

den, zijn O25 preferentieel huisvesten in die specifieke bolvormige ruimte (zie Figuur I.19, vergelijk met Figuur I.20). Dit volume kan aanzien worden als een meer kwantitatieve variant van de door Yamada benoemde deelruimten EA en F.



Figuur I. 19 Relatief actief volume (rode bol) geprojecteerd op de volume-map (volume map => geel 0-5 kJ mol^{-1}, oranje 5-10 kJ mol^{-1} en bruin 10-20 kJ mol^{-1}) van calcitriol.

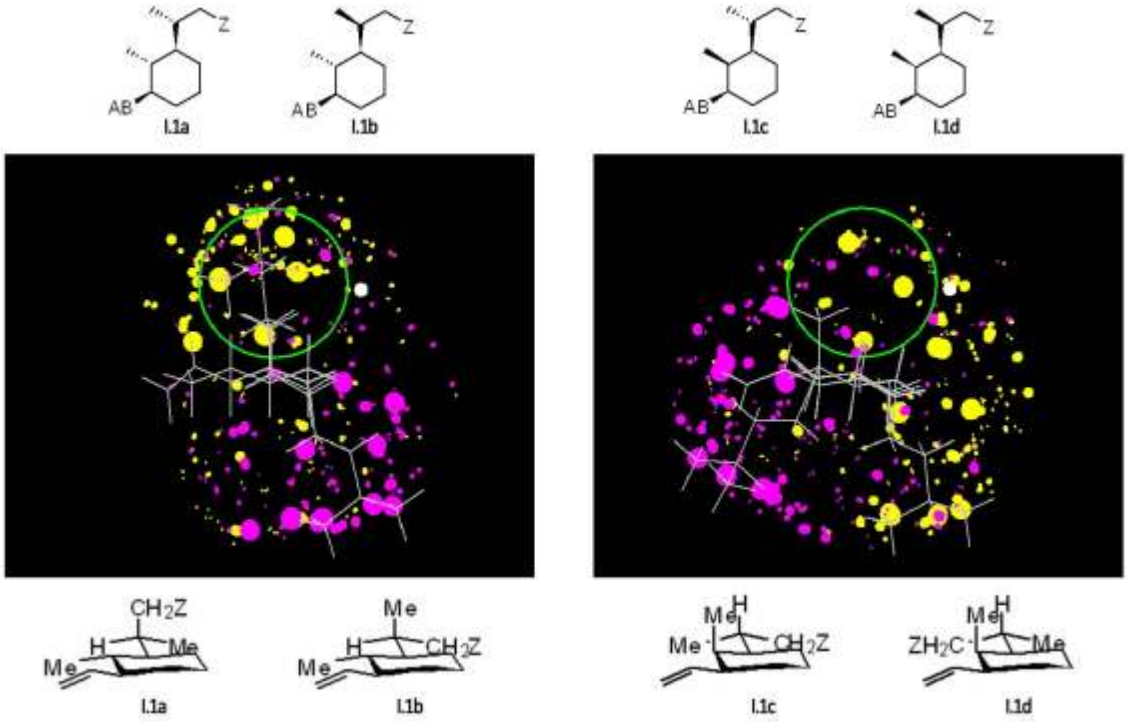
Om de conformationele flexibiliteit van de hier centrale analogen (**I.1**-**I.2**) te visualiseren, maken we gebruik van zowel de dot-map-voorstelling, als van het relatief actief volume. De dot-maps werden echter nog verduidelijkt door energie-informatie aan de punten toe te voegen d.m.v. een grootteverschil. Zo stellen de grootste punten de conformeren voor binnen een energiebereik van 0-5 kJ mol^{-1}, de ietwat kleinere binnen de 5-10 kJ mol^{-1}, dan 10-15 kJ mol^{-1} en tenslotte 15-20 kJ mol^{-1}. Het eindresultaat wordt voor calcitriol en zijn 20-*epi* variant voorgesteld in Figuur I.20. In vergelijking met de originele dot-maps (Figuur I.17) is deze visualisatie sterk vereenvoudigd en toegankelijker. Noteer ook de preferentiële bezetting van het actief volume door de 20-*epi*-calcitriol-zijketen. De door Yamada gedefinieerde deelruimten worden ter illustratie aangeduid met de witte letters.



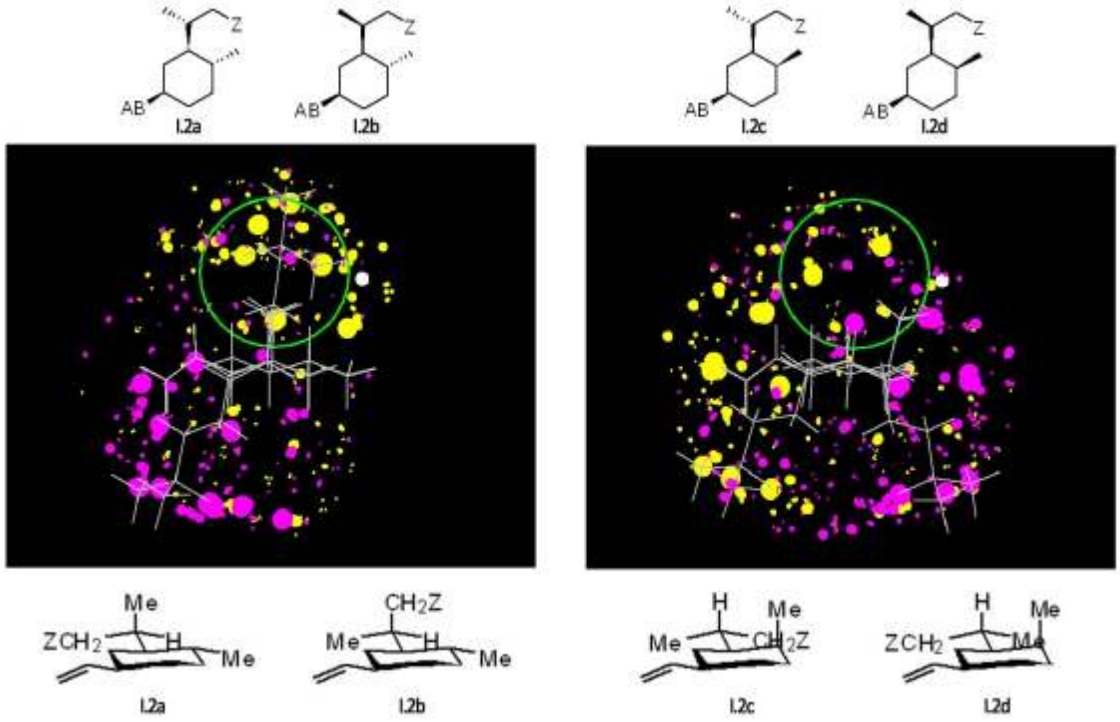
Figuur I. 20 Dot-map calcitriol (paars), 20-*epi*-calcitriol (geel), relatief actief volume doorsnede (groen) en de globale minimumenergieconformatie (wit).

In de Figuren I.21 en I.22 worden via dezelfde voorstellingswijze, de zijketenflexibiliteit van de analogen **I.1-I.2** weergegeven. Hieruit valt zeer duidelijk op te merken dat de zijketen effectief in goed waarneembare, afzonderlijke deelruimtes wordt gedrongen. Dit afhankelijk van de regio- en stereochemie van de methylgroepen. De zijketenpopulatie van de analogen **I.1a** en **I.2b** valt hierbij sterk samen met het relatief actief volume (groene cirkel). De bezetting van het actief volume door de 25-hydroxylgroep van de respectievelijke analogen, wordt berekend en uitgedrukt in procenten (zie rechts). Deze waarden bevestigen nogmaals dat in de moleculen **I.1a** en **I.2b,** de zijketen de 'goede' oriëntatie wordt opgedrongen. Indien onze voorspelling opgaat, mogen we dus verwachten dat de analogen **I.1a** en **I.2b** een sterke biologische activiteit zullen vertonen.

Analoog	Bol%
I.1a	**66,1**
I.1b	1,3
I.1c	9,6
I.1d	2,7
I.2a	1,5
I.2b	**66,7**
I.2c	5,4
I.2d	8,7



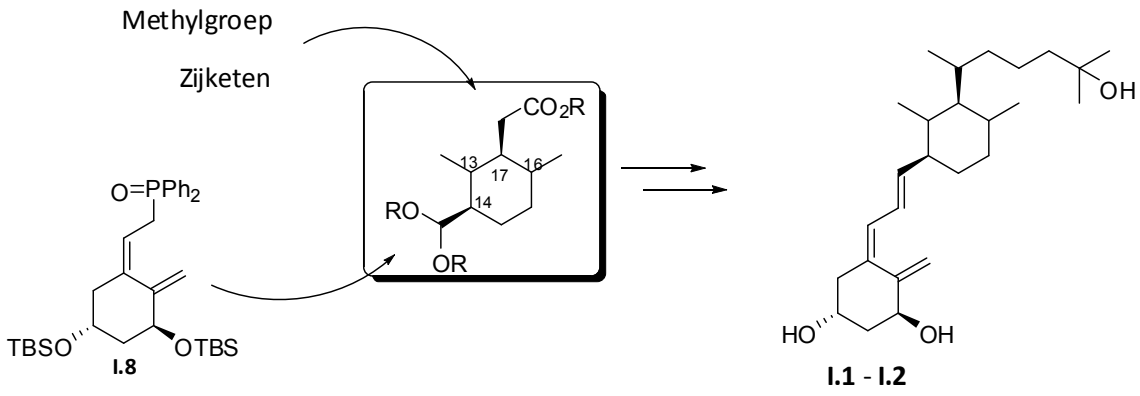
Figuur I. 21 Dot-map I.1a (geel) en I.1b (paars) links, I.1c (geel) en I.1d (paars) rechts – relatief actief volume doorsnede (groen).



Figuur I. 22 Dot-map I.2a (paars) en I.2b (geel) links, I.2c (paars) en I.2d (geel) rechts – relatief actief volume doorsnede (groen).

I.10 Synthesestrategie

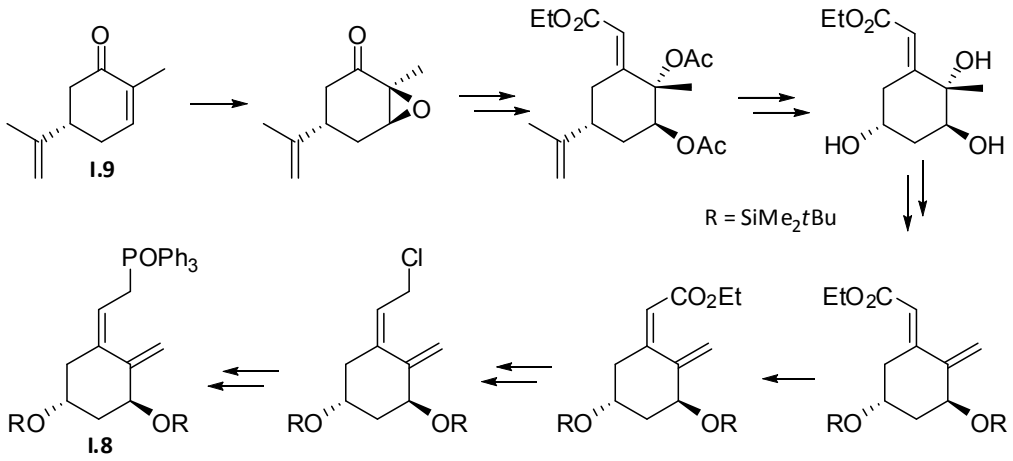
Een belangrijk en noodzakelijk onderdeel van dit onderzoek is natuurlijk de synthese van de vooropgestelde analogen. Deze synthese dient stereoselectief te gebeuren met invoering van zes stereocentra. Naar analogie met het werk van S. Gabriëls[31] blijkt een convergente synthesestrategie het meest geschikt. Hierbij wordt de zijketen en de A-ring aangehecht aan een centrale bouwsteen (zie Figuur I.23).



Figuur I. 23

Enerzijds is de esterfunctionaliteit voorbestemd als handgreep voor de aanhechting van de methylgroep Me21 en de zijketen. Anderzijds levert ontscherming van het acetaal, een aldehyde dat kan onderworpen worden aan de Wittig-koppeling met het in ons labo voorhanden A-ring fosfineoxide **I.8**. De synthese van dit product wordt uitgevoerd volgens de sequentie beschreven door Uskokovic (zie Figuur I.24).[38]

[38] Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Batcho, A. D.; Sereno, J. F.; Uskokovic, M. R., Stereocontrolled total synthesis of 1. alpha., 25-dihydroxycholecalciferol and 1. alpha., 25-dihydroxyergocalciferol. *The Journal of Organic Chemistry* **1986,** 51, (16), 3098-3108.

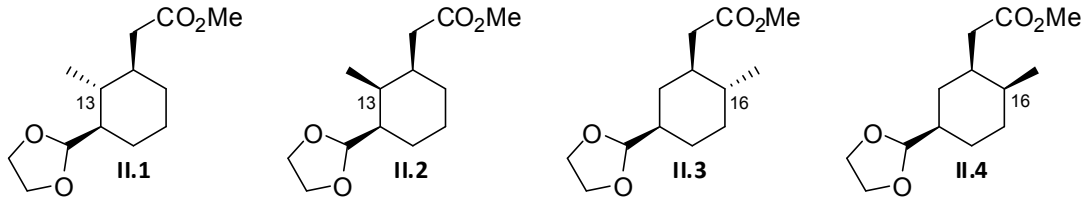

O
I.9
O
O
EtO2C
OAc
OAc
EtO2C
OH
HO
OH
R = SiMe2tBu
POPh3
RO
OR
I.8
Cl
RO
OR
CO2Et
RO
OR
EtO2C
RO
OR

Figuur I. 24

HOOFDSTUK 2

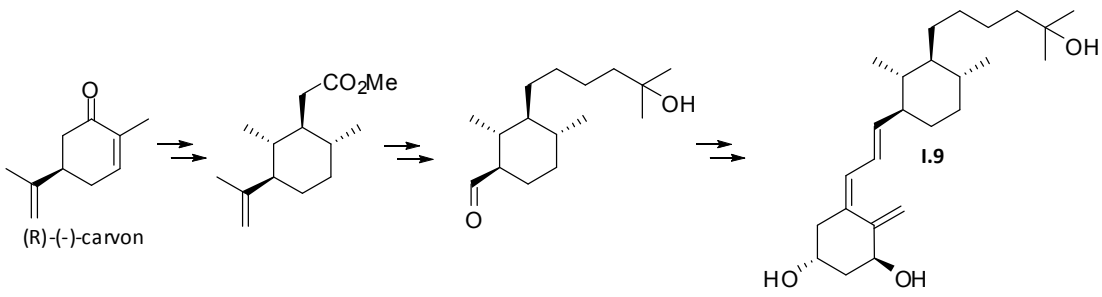
SYNTHESE VAN DE VIER CENTRALE BOUWSTENEN

De synthese van de vier chirale bouwstenen **II.1**-**II.4** vormde de eerste uitdaging van dit doctoraatswerk. Deze moleculen zijn opgebouwd uit een cyclohexaanskelet waarop drie functionaliteiten zijn aangebracht. Twee onder hen zijn identiek voor de vier bouwstenen, ook wat betreft de absolute en relatieve stereochemie (zie Figuur II.1). Deze *cis*-configuratie benadert de ruimtelijke positie van de zijketen en de A-ring in 1α,25-$(OH)_2$-D_3. De vier bouwstenen worden van elkaar onderscheiden door de positie van het derde substituent, de methylgroep. Deze wordt aangebracht op C13 of C16, en dit in de twee mogelijke configuraties.



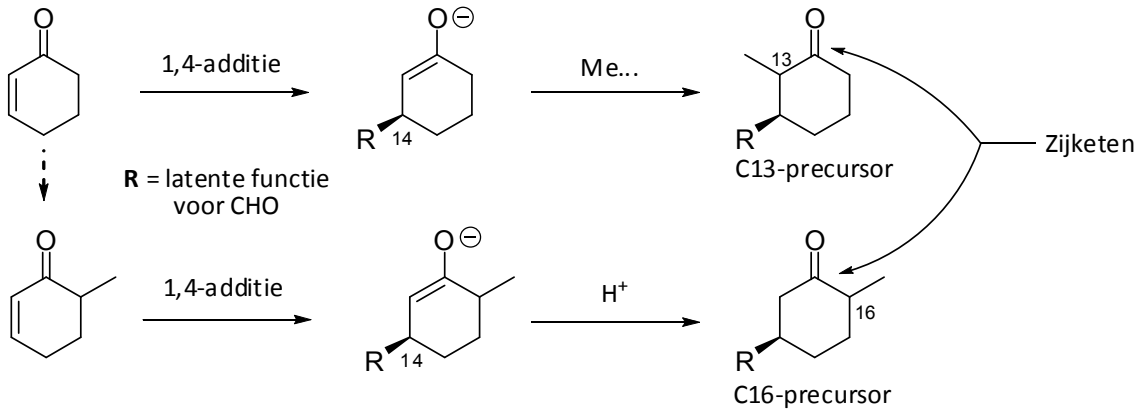
Figuur II. 1

In de synthese van de analogen **I.3a-c** werd de absolute stereochemie aan C14 bekomen door het gebruik van het chirale startproduct (*R*)-(-)-carvon (zie Schema II.1).[31]



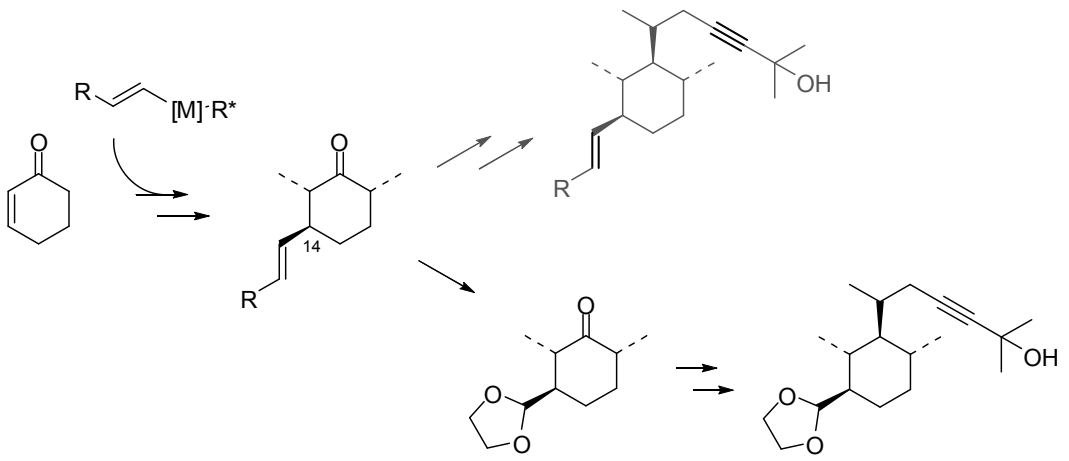
Schema II. 1 S. Gabriëls, P. De Clercq [31]

Hier werd daarentegen eerst uitgekeken naar een syntheseweg waarbij gebruik wordt gemaakt van een asymmetrische opbouwreactie met een voorspelbare enantioselectiviteit. Zo zou een stereogecontroleerde 1,4-additie op 2-cyclohexenon kunnen resulteren in de vorming van het stereocentrum aan C14 (zie Schema II.2). Ook de invoering van de methylgroep op C13 of C16 zou hierbij geïntegreerd kunnen worden. De uiteindelijk digesubstitueerde cyclohexanonen dienen hierop enkel verder getransformeerd te worden ter hoogte van de carbonyl.



Schema II. 2

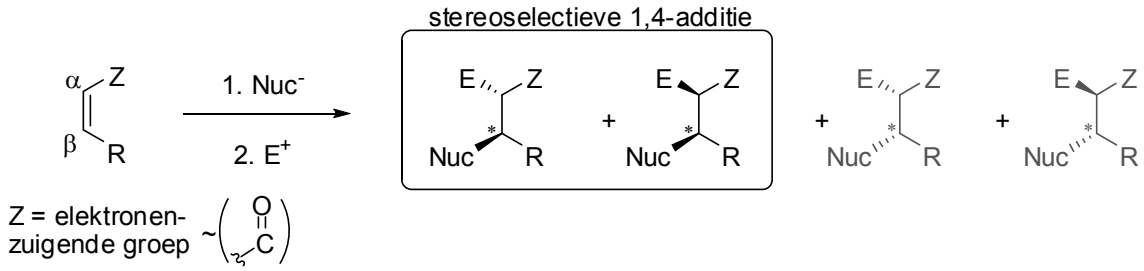
Om uiteindelijk het gewenste aldehyde te bekomen op C14, dringt zich een doordachte keuze op van de in te voeren groep R. De meest voor de hand liggende voorkeur gaat uit naar een alkenylgroep. Deze functionaliteit kan immers op een enantioselectieve, metaalgekatalyseerde wijze worden ingevoerd en daarenboven eenvoudig worden omgezet in het gewenste aldehyde. Al naargelang de verdere reactiecondities wordt deze ozonisatiestap opgevolgd door een acetalisatie om het aldehyde intact te houden. Zo blijkt uit Schema II.3 dat laattijdige oxidatieve splitsing van de alkenylgroep de selectieve hydrogenatie van de ingevoerde zijketen belemmert.



Schema II. 3

II.1 De geconjugeerde additie op cyclohexenon

De 1,4-additie wordt gedefinieerd als een additie van een nucleofiel op een alkeen of alkyn, verbonden aan een elektronenzuigende groep. Deze additie wordt gevolgd door het opvangen van het gevormde enolaatanion met een elektrofiel, in het meest eenvoudige geval een proton. Deze reactie is één van de voornaamste C-C bindingsvormende reacties vanwege de grote variëteit aan nucleofielen en elektrofielen.

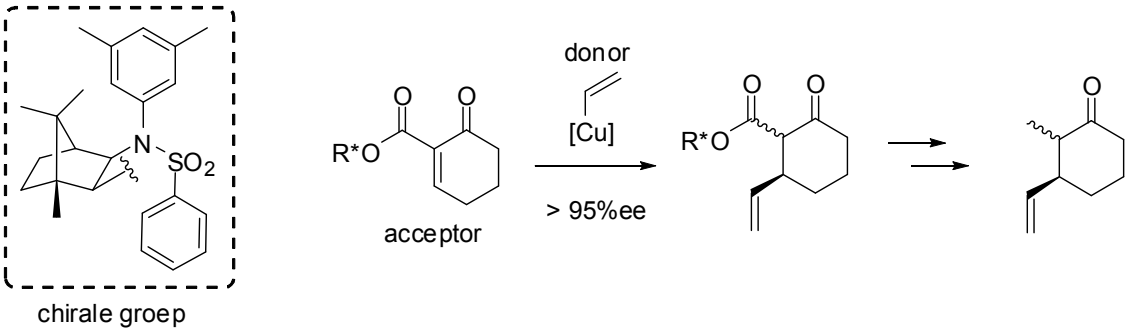


Figuur II. 2

De door ons gewenste stereoselectiviteit kan op diverse wijzen bekomen worden via de geconjugeerde additie. Zo werd in voorgaand onderzoek een chirale groep gebonden aan het enon (zie Schema II.4). [39] Deze hulpstof richt de aanval

[39] F. Vrielynck; P. De Clercq Licentiaatthesis **2004**.

van het nucleofiel en resulteert in een goede enantioselectiviteit. Het grote nadeel verbonden aan dergelijke sequenties, is de noodzaak aan minstens één equivalent chiraal product.



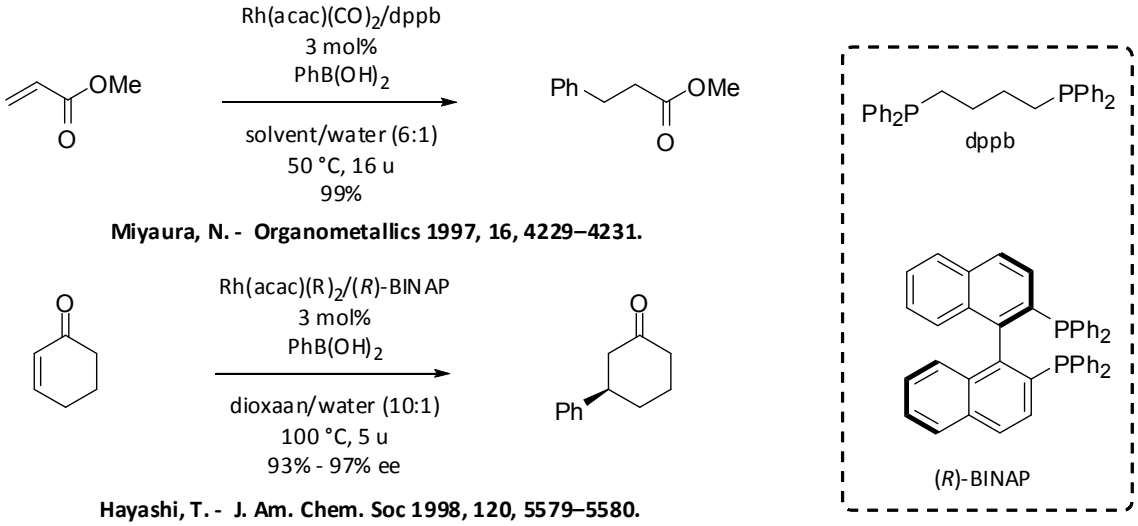
Schema II. 4

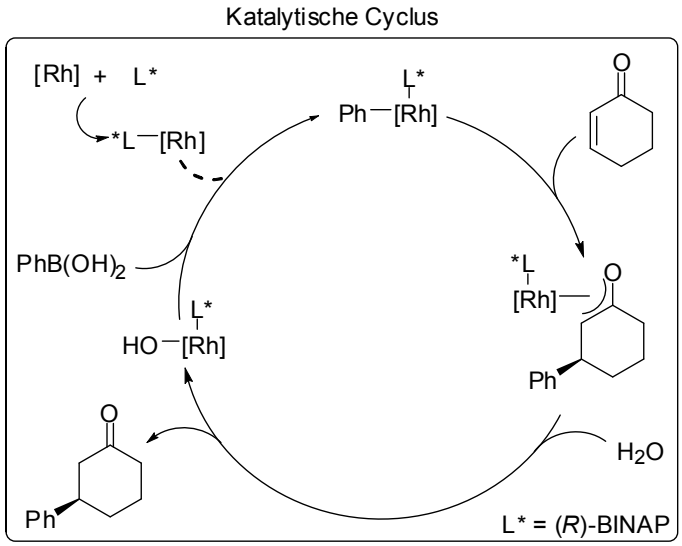
Een interessant alternatief betreft het gebruik van een chiraal, katalyserend complex tussen het metaal en een enantiomeer zuiver ligand. Door het pionierswerk van H. Gilman[40], in de jaren 1950, wordt de 1,4-additie nagenoeg vanzelfsprekend gelinkt aan het metaal koper. Hij merkte immers op dat kleine hoeveelheden koperhalide de 1,4-additie bevoordeelden, boven de 1,2-additie, in de reactie tussen een Grignard reagens en een α,β-onverzadigd keton. Het is deze voorgeschiedenis die de populariteit van koper als katalyserend metaal in de geconjugeerde additie verklaart.[41,42,43]

De stereoselectieve additie van een alkenyl- of arylgroep wordt echter zeer moeizaam gekatalyseerd door koper. Zeer recent onderzoek van Miyaura beschreef de eerste 1,4-additie van aryl- of alkenylboorzuren op α,β-onverzadigde ketonen.[44] Hierbij werd gebruik gemaakt van een fosfine-rhodium complex, in een protisch midden (zie Schema II.5). Spoedig volgde verder onderzoek dat leidde tot

[40] Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A., The Preparation of Methylcopper and some Observations on the Decomposition of Organocopper Compounds. *The Journal of Organic Chemistry* **1952,** 17, (12), 1630-1634.
[41] Krause, N.; Hoffmann-Röder, A., Recent Advances in Catalytic Enantioselective Michael Additions. *Synthesis* **2001,** 2001, 0171-0196.
[42] Rossiter, B. E.; Swingle, N. M., Asymmetric conjugate addition. *Chemical Reviews* **1992,** 92, (5), 771-806.
[43] P. Sibi, M.; Manyem, S., Enantioselective Conjugate Additions. *Tetrahedron* **2000,** 56, (41), 8033-8061.
[44] Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N., Rhodium-Catalyzed Conjugate Addition of Aryl-or 1-Alkenylboronic Acids to Enones. *Organometallics* **1997,** 16, 4229–4231.

de ontdekking van een asymmetrische variant hierop.[45] Zo beschrijft men het gebruik van een rhodium-BINAP complex dat reagens en substraat op een stereoselectieve wijze samenbrengt.



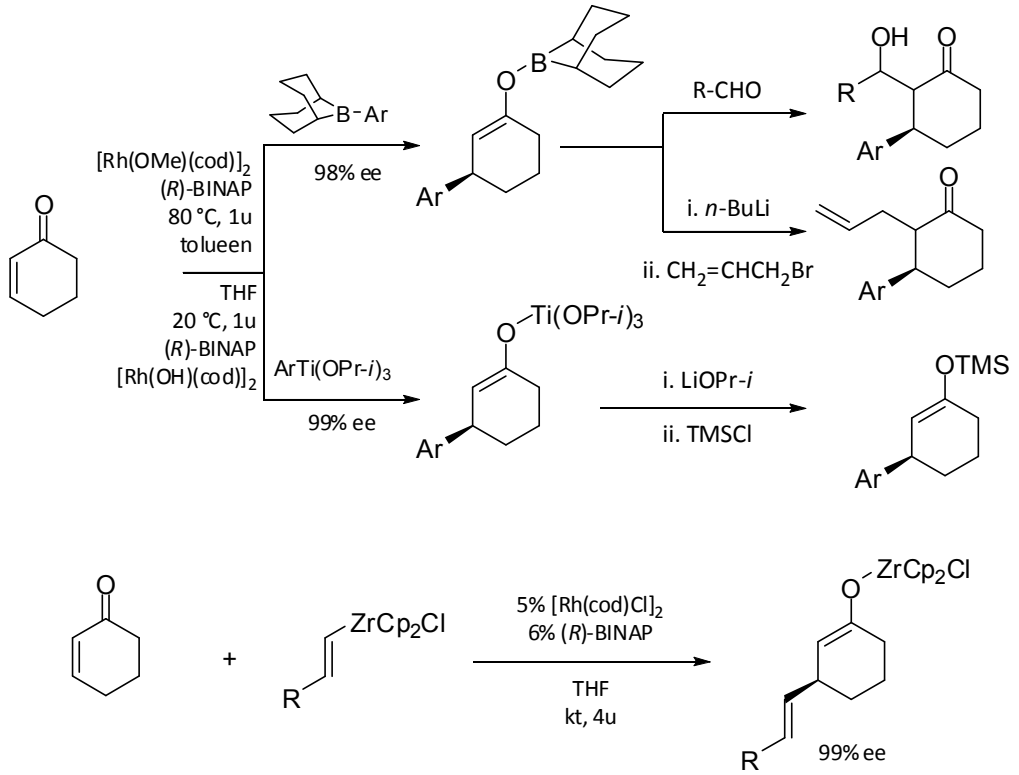


Schema II. 5

Naast organoboor-verbindingen wordt ook het gebruik van silicium-, tin- en titanium-dragende aryl- en alkenyl-nucleofielen beschreven. Zoals eerder vermeld, wensen we het gevormde enolaat te alkyleren in de synthese van de C16-

[45] Hayashi, T.; Yamasaki, K., Rhodium-catalyzed asymmetric 1, 4-addition and its related asymmetric reactions. *Chemical Reviews* **2003,** 103, (8), 2829-44.

precursoren. De hier aangehaalde condities steunen echter telkens op het gebruik van waterige solventen die het gevormde enolaatanion irreversibel protoneren. Zeer recentelijk (2003) publiceerde T. Hayashi de enantioselectieve additie van een *B*-aryl-9BBN in een aprotisch midden (zie Schema II.6).[46] Het bleek mogelijk het gevormde boorenolaat verder te alkyleren met formaldehyde of allylbromide. Ook het gebruik van aryltitaniumtriisopropoxiden resulteerde in de vorming van relatief stabiele enolaten.[47] Beide methoden behandelen echter enkel de additie van arylsubstituenten. Gelukkig kwam hierop een uitzondering met de publicatie van Y. Hanzawa waarin de inzet van alkenylzirkonium-verbindingen aanleiding geeft tot de corresponderende zirkoniumenolaten.[48]



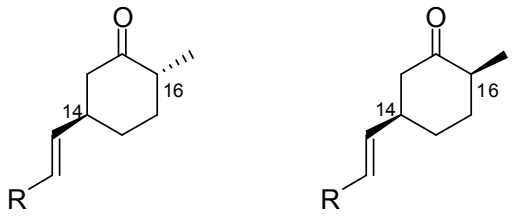
Schema II. 6

[46] Yoshida, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T., Generation of Chiral Boron Enolates by Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1, 4-Addition of 9-Aryl-9-borabicyclo [3, 3, 1] nonanes (B-Ar-9BBN) to alpha, beta-Unsaturated Ketones. *Journal of Organic Chemistry* **2003,** 68, (5), 1901-1905.

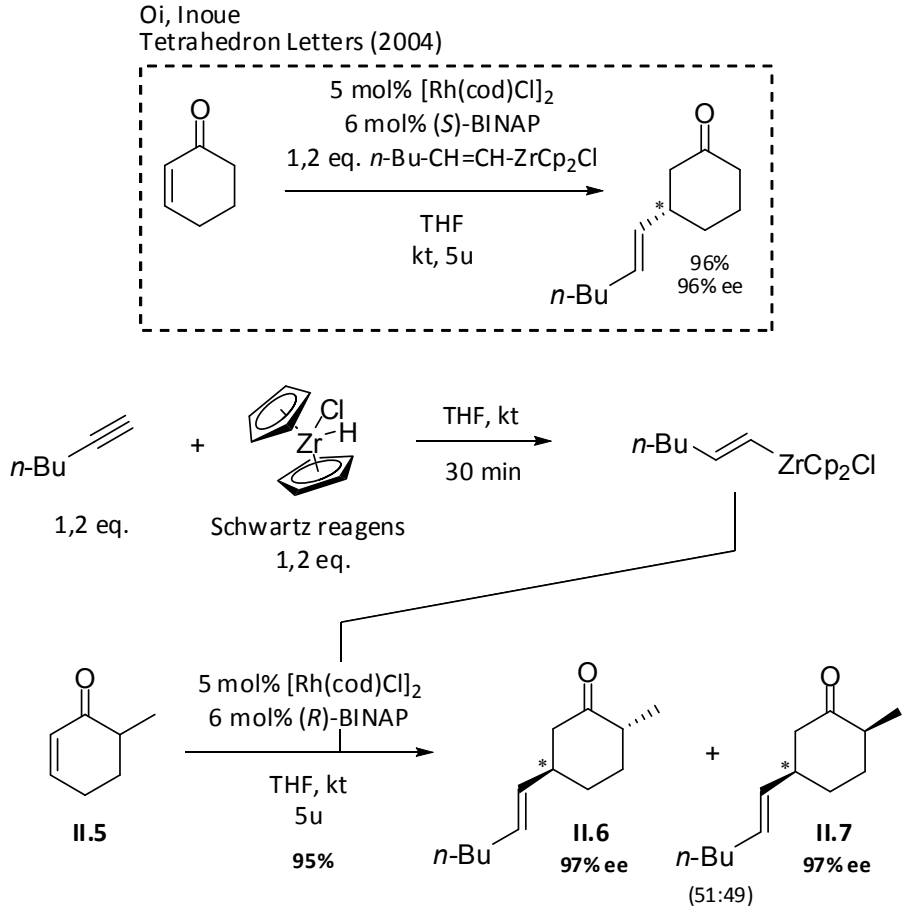
[47] Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Yoshida, K.; Han, J. W., Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1, 4-Addition of Aryltitanium Reagents Generating Chiral Titanium Enolates: Isolation as Silyl Enol Ethers. *Journal of the American Chemical Society* **2002,** 124, (41), 12102-12103.

[48] Hanzawa, Y.; Kakuuchi, A.; Taguchi, T., Rhodium-catalyzed 1, 4-addition of alkenylzirconocene chlorides to electron deficient alkenes. *Tetrahedron* **2004,** 60, (6), 1293-1299.

II.2 Synthese van de C16-Precursoren



Vanwege de milde en toegankelijke chemie, verkiezen we de zirkonium-geassisteerde geconjugeerde additie in de aanhechting van de alkenylgroep op C14. Als leidraad verkiezen we de publicatie van S. Oi en Y. Inoue waarin de betreffende reactiecondities reeds werden geoptimaliseerd (zie Schema II.7 - kader).[49]



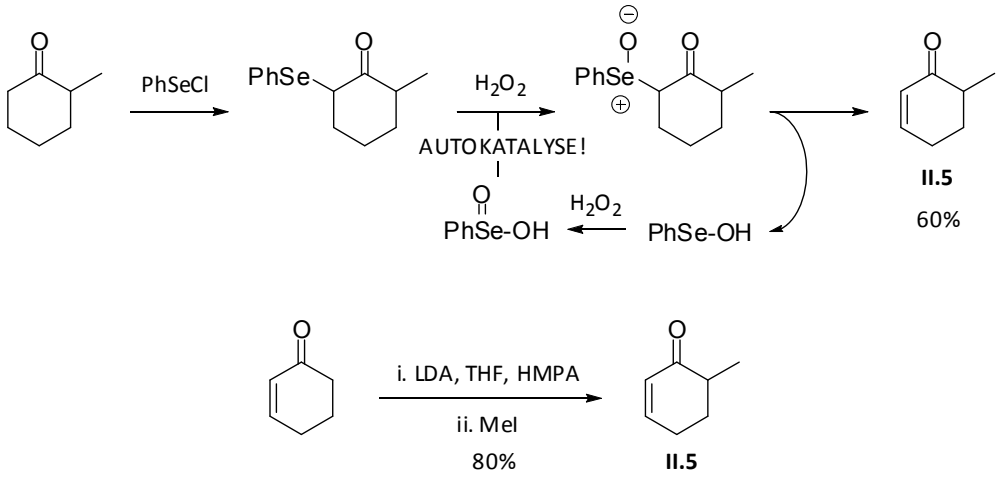
Schema II. 7

[49] Oi, S.; Sato, T.; Inoue, Y., Asymmetric 1, 4-addition of alkenylzirconium reagents to a, ß-unsaturated ketones catalyzed by chiral rhodium complexes. *Tetrahedron Letters* **2004,** 45, (26), 5051-5055.

Toepassen van deze condities op 6-methylcyclohexenon **II.5** als acceptor, leidde zeer vlot tot de gewenste producten **II.6** en **II.7**. Deze diastereoisomere producten werden gescheiden via kolomchromatografie en elk afzonderlijk getest op hun enantiomere zuiverheid. Beide producten vertonen via chirale HPLC een enantiomere overmaat van 97%. De absolute stereochemie wordt voorlopig gedefinieerd naar analogie met de gepubliceerde gegevens op het zeer analoge cyclohexenon. Verder in de synthese zal gepoogd worden deze veronderstelling te staven via X-straaldiffractie.

Het aangewende zirkoniumreagens wordt net voor de additie aangemaakt via hydrozirkonatie van 1-hexyn met het Schwartzreagens. De lengte van deze keten bevordert niet alleen de enantioselectiviteit, maar voorkomt ook een te grote vluchtigheid van onze producten. Naast de aanmaak van dit verse reagens wordt ook het katalyserend complex in situ bereid.

Ook de acceptor vereiste een syntheseprotocol daar deze niet commercieel verkrijgbaar is. Hierbij ging de voorkeur uit naar de selenering en oxidatieve deselenering van 2-methylcyclohexanon. Vanwege de autokatalytische aard van deze laatste reactie, bleek de opschaling risicovol. Het in situ gevormde seleenzuur is inderdaad een bekende katalysator van waterstofperoxide oxidaties (zie Schema II.8).[50] Een betere strategie werd gevonden in de methylering van cyclohex-2-en-1-on.[51]

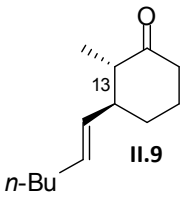


Schema II. 8

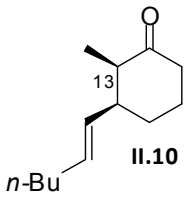
[50] Mlochowski, J.; Brzaszcz, M.; Giurg, M.; Palus, J.; Wojtowicz, H., Selenium-Promoted Oxidation of Organic Compounds: Reactions and Mechanisms. *European Journal of Organic Chemistry* **2003,** 2003, (22), 4329-4339.

[51] Marques, F. A.; Lenz, C. A.; Simonelli, F.; Maia, B. H.; Vellasco, A. P.; Eberlin, M. N., Structure confirmation of a bioactive lactone isolated from Otoba parvifolia through the synthesis of a model compound. *Journal of Natural Products* **2004,** 67, (11), 1939-41.

II.3 Synthese van de C13-Precursoren



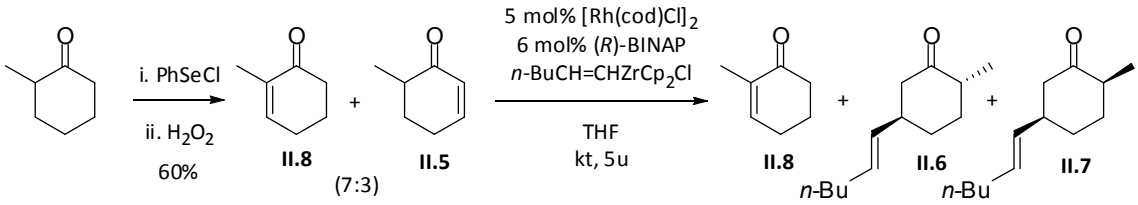
II.9



II.10

II.3.1 1,4-Additie op 2-methylcyclohexenon

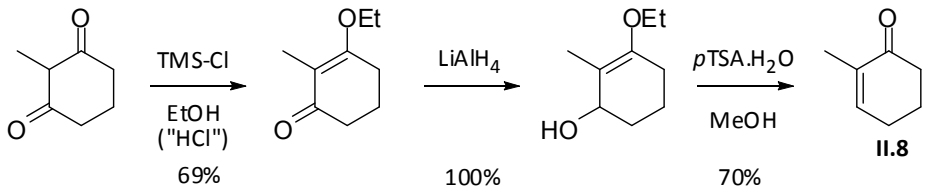
Afgezien van de plannen om deze precursoren aan te maken via het afvangen van het gevormde zirkoniumenolaat, lijkt een directe 1,4-additie op 2-methyl-cyclohex-2-en-1-on (**II.8**) efficiënt te zijn. Dit enon kan bekomen worden door de reactietemperatuur bij de voorgaande selenering op te drijven. Hierbij ontstaat echter een mengsel van de twee methylgesubstitueerde enonen **II.5** en **II.8** (zie Schema II.9). Niettegenstaande deze onzuiverheid werd dit mengsel onderworpen aan de hierboven beschreven reactiecondities. Verrassend genoeg werd het enon **II.8** hierna onveranderd en integraal terug geïsoleerd. Herhalen van de reactie op dit - nu zuivere - enon **II.8** en opvoeren van de reactietemperatuur en -tijd gaf geen verbetering.



Schema II. 9

Om er zeker van te zijn dat er niets over het hoofd werd gezien, onderwierpen we het enon **II.8** aan enkele andere katalysesystemen. Vooreerst werd de synthese van het enon herzien. Een interessant alternatief start hiervoor van 2-methyl-1,3-cyclohexaandion (zie Schema II.10).[52]

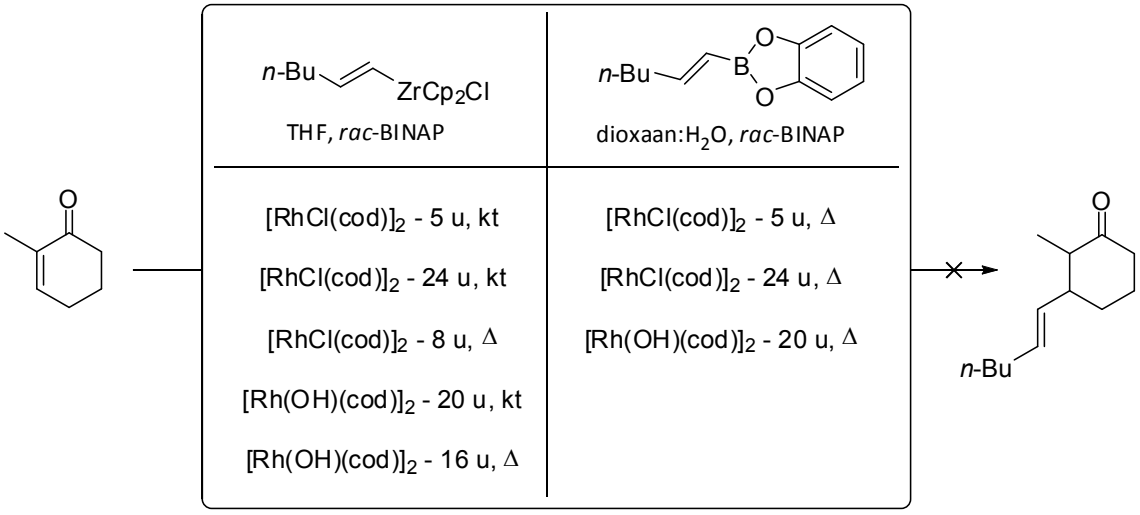
[52] Paquette, L. A.; Doehner Jr, R. F., Synthesis of optically active triazolinediones and examination of their utility for inducing asymmetry in Diels-Alder cycloaddition reactions. *The Journal of Organic Chemistry* **1980,** 45, (25), 5105-5113.



Schema II. 10

Alternatieve methodes om het enon **II.8** te alkenyleren bleken algauw onsuccesvol (zie Tabel II.1). Zo onderwierpen we naast het zirkonoceen ook een alkenylboraan (catecholboraan) aan onze testen. Het gebruik van het volgens de literatuur reactiever rhodiumcomplex, waarbij de chloor vervangen wordt door een hydroxyl- of methoxysubstituent, leidde niet tot de gewenste additieproducten.[53] Daar de resultaten hiervan eenduidig negatief zijn, verlaten we deze route en gaan over naar het afvangen van het gevormde zirkonium- of boorenolaat.

Tabel II. 1 1,4-Additie op 2-methylcyclohex-2-en-1-on (II.8).

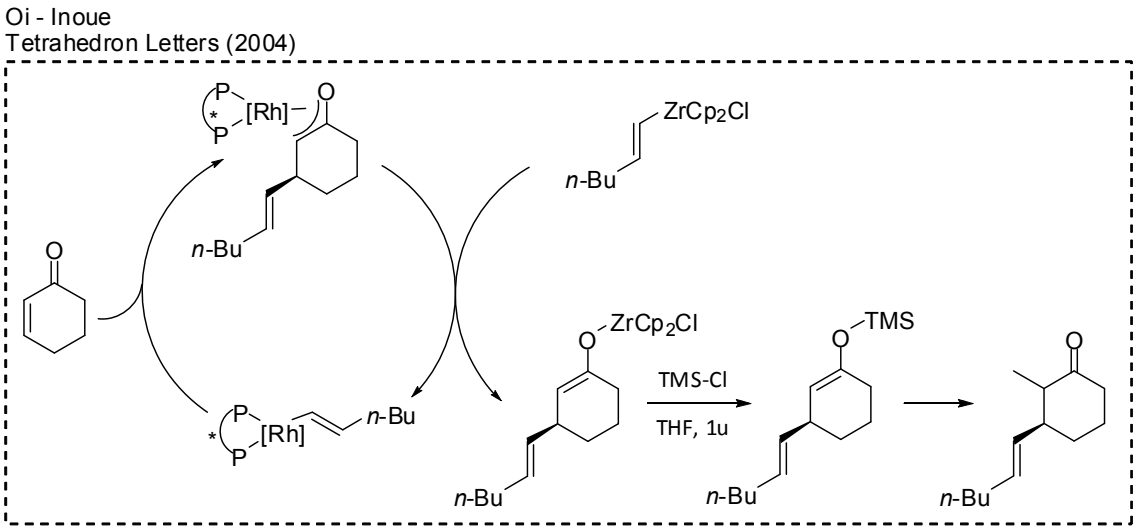


II.3.2 Directe methylering

Het gebruik van de zirkoniumstrategie vormde ook hier een interessant uitgangspunt. Naast het bestaan van het gevormde zirkoniumenolaat beschreven

[53] Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N., Rhodium-catalyzed 1, 4-addition of arylboronic acids to alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds: large accelerating effects of bases and ligands. *Journal of Organic Chemistry* **2003,** 68, (15), 6000-4.

S. Oi en Y. Inoue ook de transmetallering naar de corresponderende silylenolether (weliswaar enkel gebaseerd op GC-MS observaties) (zie Schema II.11). Directe methylering van het zirkonium- of siliciumenolaat zou efficiënt kunnen leiden tot de twee gewenste C13-precursoren **II.9** en **II.10**.



Schema II. 11

De uitvoering van deze directe methylering bleek echter niet eenvoudig. In onderstaande alinea's staan de vruchtenloze pogingen chronologisch weergegeven.

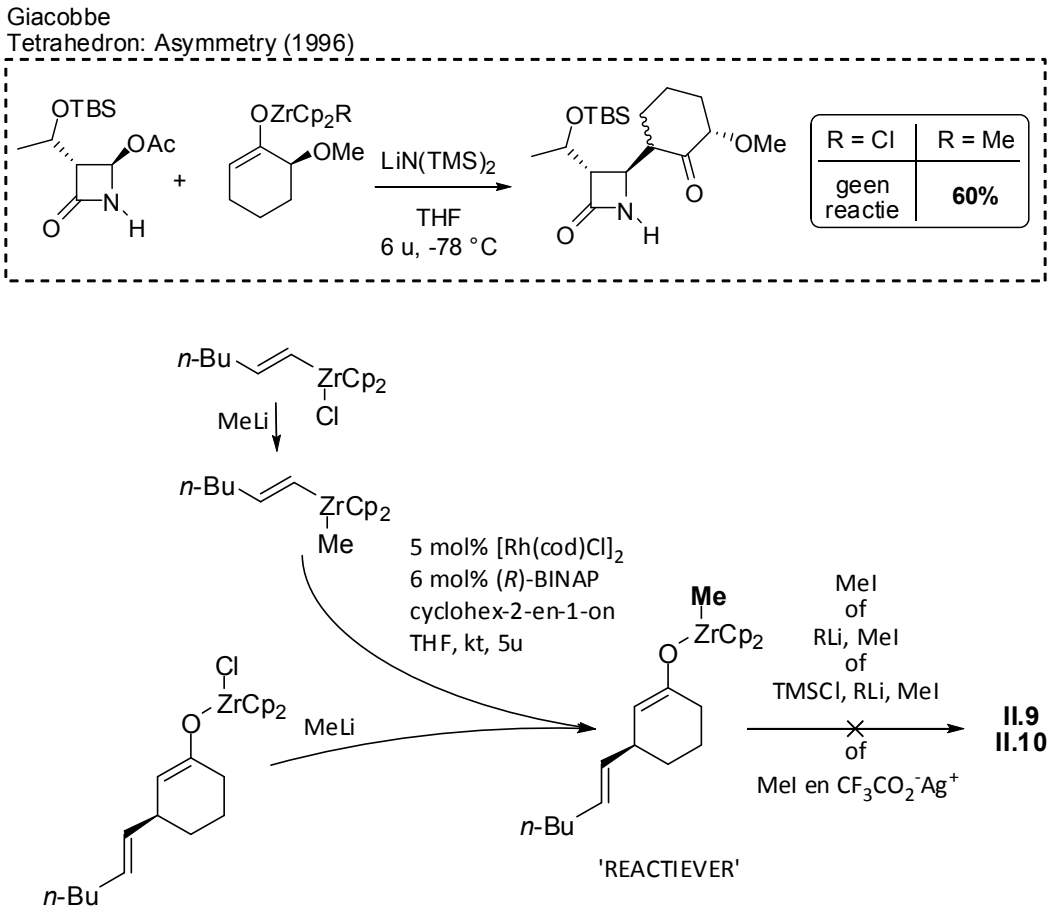
a. Transmetallering naar de silylenolether

Naar analogie met de aangehaalde publicatie werd het gevormde zirkoniumenolaat behandeld met TMSCl. De verwachtte silylenolether kon niet worden geïsoleerd en evenmin worden gemethyleerd. Hiervoor werd gebruik gemaakt van MeLi (1,1-2,2 eq.) en MeI (2-10 eq.). Opdrijven van reactietemperatuur en –tijd of het gebruik van TMSI (i.p.v. TMSCl) leverde enkel matige vorming van het 1,2-additieproduct.

b. Methylering van het zirkoniumenolaat

Hierop werd besloten het Zr-enolaat zelf te onderwerpen aan enkele methylatieprocedures. Dergelijke enolaten zijn bekende intermediairen in de

erythroselectieve aldolreactie.[54] Maar de literatuur vermeldt ook dat directe alkylatie van Zr-enolaten steeds onsuccesvol gebleken is.[55] Interessant genoeg kunnen dergelijke enolaten geactiveerd worden door substitutie van het chlooratoom door een alkylgroep (elektronengevend) (zie Schema II.12).[56] Deze strategie werd dan ook geïntegreerd in de sequentie door ofwel het zirkoniumreagens of het zirkoniumenolaat te behandelen met MeLi. De elektrongevende groep verhoogt de reactiviteit van het enolaat maar maakt de directe methylering nog steeds niet mogelijk. Ook combinaties van RLi/MeI of TMSCl/RLi/MeI geven niet het gewenste resultaat.



Schema II. 12

[54] Evans, D. A.; McGee, L. R., Aldol diastereoselection via zirconium enolates. Product-selective, enolate structure independent condensations. *Tetrahedron Letters* **1980,** 21, 3975-3978.

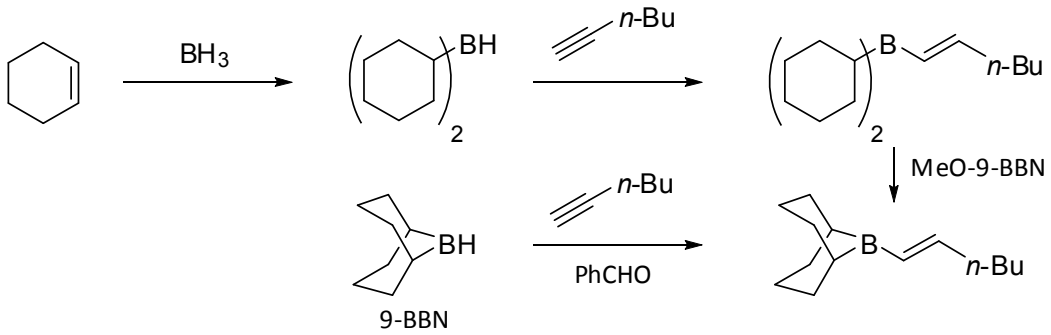
[55] Schwartz, J.; Hayasi, Y., Alpha-phenylselenation of zirconium or aluminium enolates. *Tetrahedron Letters* **1980,** 21, (16), 1497-1500.

[56] Giacobbe, S. A.; Rossi, T., Alkyl groups on the metal enhance the reactivity of the "classical" zirconium enolate of 1-methoxycyclohexanone. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996,** 7, (11), 3079-3082.

c. Methylering van boor- en titaniumenolaten

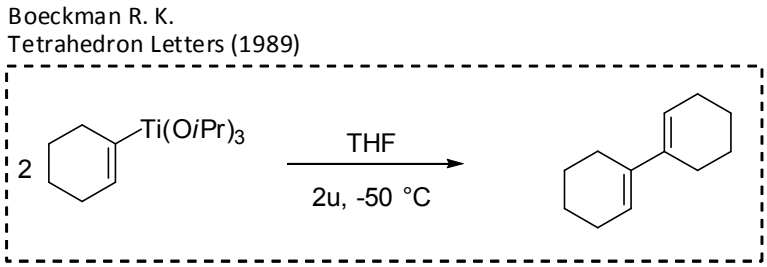
De geconjugeerde additie van boor- en titaniumreagentia leidt eveneens tot de vorming van de corresponderende enolaten. Deze reacties werden echter beschreven voor de additie van arylgroepen (zie Schema II.6). Indien deze condities de alkenyladditie toelaten, zou verdere methylering kunnen leiden tot de gewenste producten **II.9-10**.

De alkenylboranen hexenyl-dicyclohexylboraan en hexenyl-9-BBN werden aangemaakt via hydroboratie van 1-hexyn (zie Schema II.13). Het gebruik van deze boranen in de 1,4-additie bleek echter zeer moeizaam. Talrijke optimalisaties resulteerden in een maximaal rendement van 45%.



Schema II. 13

Ook het gebruik van alkenyltitaniumreagentia bleek spoedig onmogelijk. Dergelijke verbindingen zijn immers niet stabiel boven -60 °C vanwege de irreversibele reductieve dimerisatie.[57]



[57] Boeckman, R.; O'Connor, K. J., Studies of the stability and reactivity of substituted vinyl titanium triisopropoxides. *Tetrahedron Letters* **1989,** 30, (25), 3271-3274.

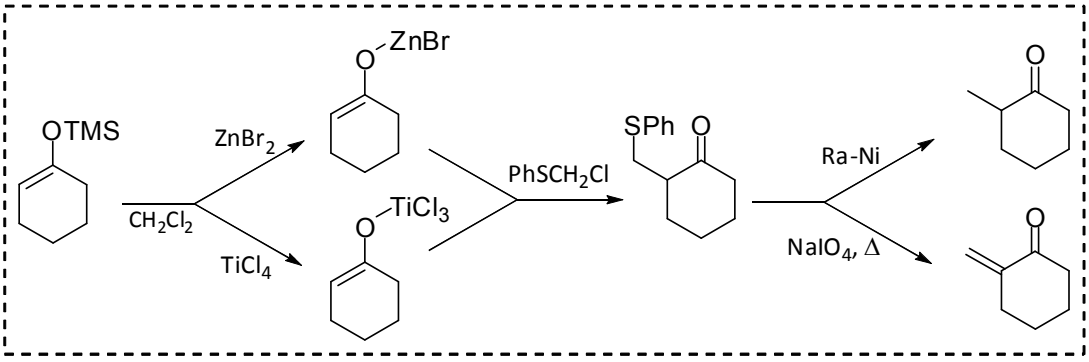
II.3.3 Indirecte methylering

De verscheidene pogingen om de twee C13-precursoren op een directe wijze te synthetiseren, zijn tevergeefs gebleken. Enantioselectieve 1,4-additie op het gemethyleerde enon **II.8** gaat niet door vanwege elektronische en/of sterische redenen. En directe methylatie van het zirkoniumenolaat blijkt eveneens niet mogelijk. Op grond van deze bevindingen gingen we op zoek naar een indirecte oplossing. Een voor de hand liggende keuze is de reactie tussen het gevormde enolaat en een groep, verschillend van, maar omvormbaar tot de gewenste methylfunctionaliteit.

a. De splitsbare C-S binding

Het gebruik van een C-S binding levert de mogelijkheid deze mild te breken en zo de gewenste methylgroep vrij te stellen. De meest voor de hand liggende procedure vormt de substitutie op het reactief chloride $PhSCH_2Cl$. De additie van een silylenolether op dit reagens wordt volgens I. Paterson vlot gekatalyseerd door de Lewiszuren $ZnBr_2$ of $TiCl_4$ (zie Schema II.14).[58] De hierbij ontstane Zn- of Ti-enolaten promoten de reactie met geactiveerde secundaire alkylhaliden en worden gebruikt in de regiospecifieke α-methylatie van ketonen.[59]

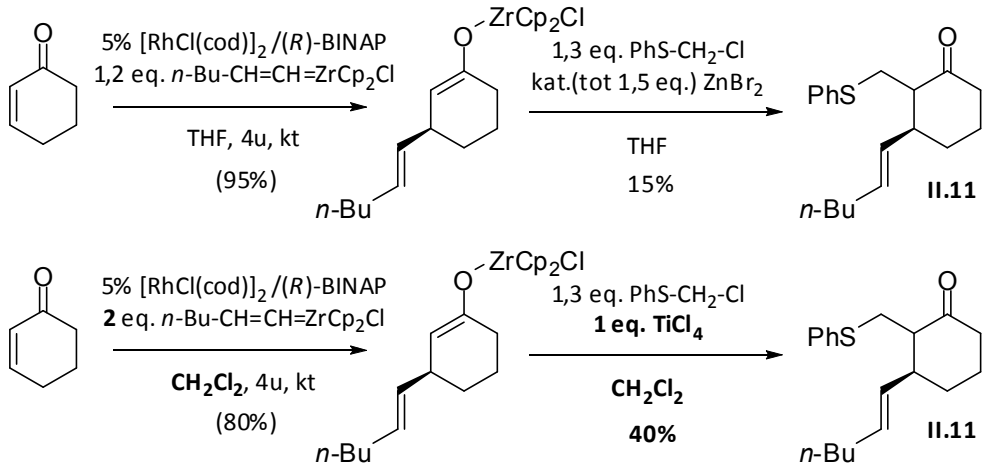
I. Paterson
Tetrahedron (1988)



Schema II. 14

[58] Paterson, I., α-alkylation and α-alkylidenation of carbonyl compounds by O-silylated enolate phenylthioalkylation. *Tetrahedron* **1988,** 44, (13), 4207-4219.
[59] Groth, U.; Huhn, T.; Richter, N., Thioalkylation of enolates. II: a-Thioalkylation of zinc enolates to a, a-disubstituted ketones. *Liebigs Annalen der Chemie* **1993**, (1), 49-54.

De verkozen strategie heeft echter één groot nadeel. De reactie werd immers geoptimaliseerd in het solvent dichloormethaan en het gebruikte titaniumchloride is incompatibel met het solvent van de 1,4-additie, tetrahydrofuran. Er werd voor gekozen de reactiecondities van de geconjugeerde additie te behouden en te werken met het milde zinkbromide. Deze procedure leidde tot een zeer hoopgevende, maar geringe (15%) vorming van de respectievelijke α-fenylthiomethyl ketonen **II.11** (zie Schema II.15). Een dergelijke reactie werd bij ons weten nog niet eerder gepubliceerd.



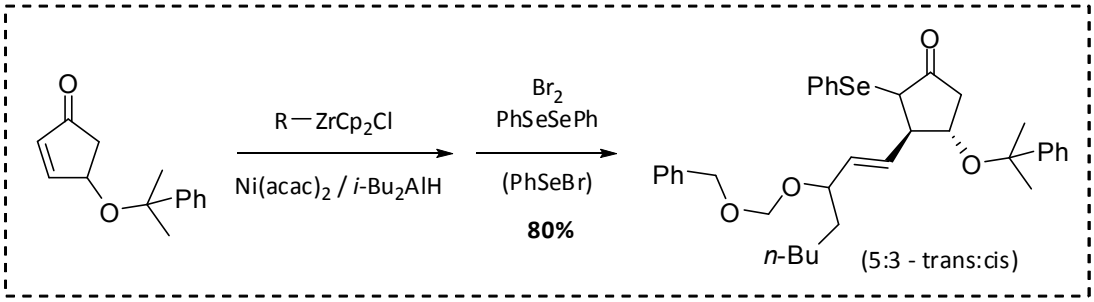
Schema II. 15

De meest voor de hand liggende optimalisatie vormt de integratie van het meer reactieve titaniumchloride. Als volwaardig alternatief voor het gebruikelijke tetrahydrofuran bleek ook dichloormethaan de 1,4-additie te ondersteunen, mits verhogen van het aantal equivalenten zirkoniumreagens. Het initiële rendement werd licht opgetrokken tot 40% maar bleef duidelijk ontoereikend.

b. α-Selenering van het zirkoniumenolaat

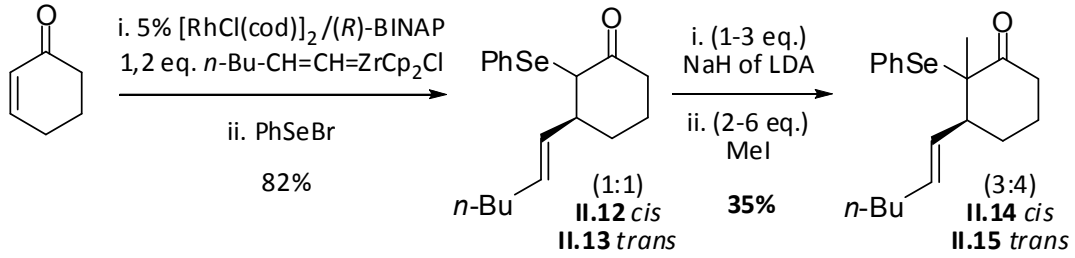
Verder literatuuronderzoek toont ons de zeer efficiënte α-fenylselenering van een zirkoniumenolaat (zie Schema II.16).[48] De aanwezigheid van de α-gesubstitueerde seleengroep stelt ons in de mogelijkheid het C13-proton selectief te deprotoneren. Een daaropvolgende methylering en verwijdering van het seleen zou eveneens resulteren in de gewenste C13-precursoren **II.9** en **II.10**.

J. Schwartz
Tetrahedron Letters (1980)



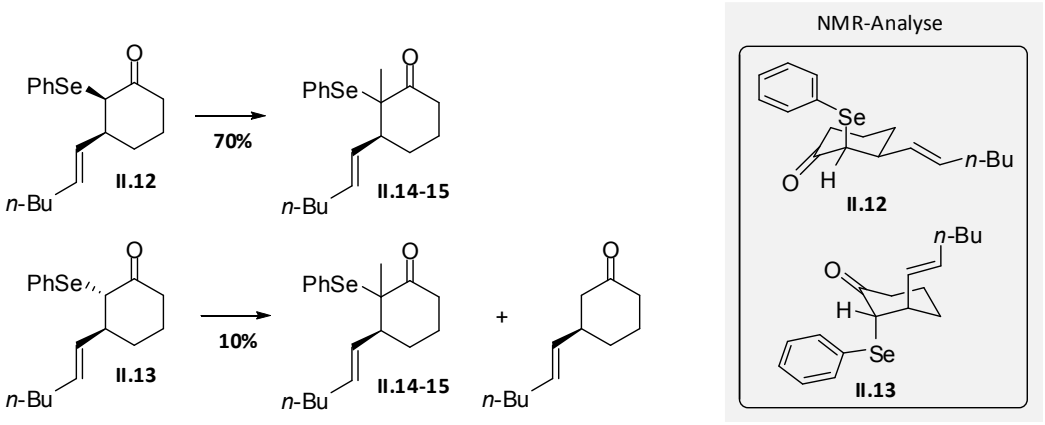
Schema II. 16

De twee diastereoisomere α-seleniden konden inderdaad vlot bekomen worden uit de reactie tussen het zirkoniumenolaat en fenylselenylbromide (zie Schema II.17). De daaropvolgende regioselectieve deprotonatie/methylatie verliep echter niet zoals verwacht. De reden voor het lage rendement kon algauw gevonden worden door het *cis*-product **II.12** en het *trans*-product **II.13** afzonderlijk te onderwerpen aan de methylering. Hieruit bleek immers dat enkel **II.12** vlot om te zetten was in de twee gemethyleerde isomeren **II.14** en **II.15**.



Schema II. 17

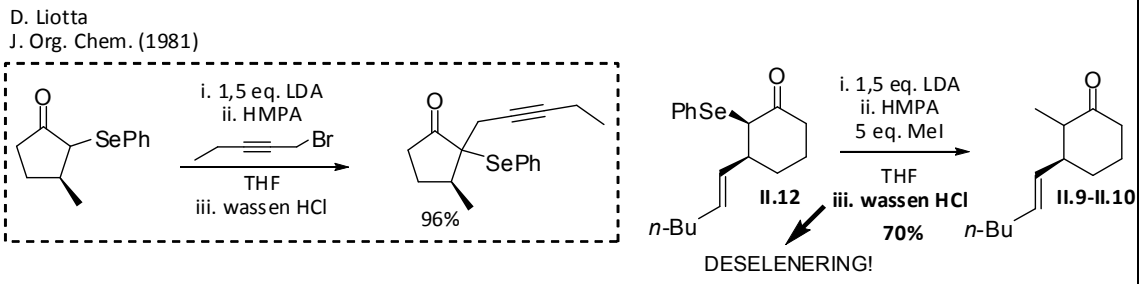
Een verklaring voor deze waarneming werd gezocht via grondige conformationele NMR-analyse van de beginproducten (zie Schema II.18). Uit de gevonden scalaire koppelingen en bijkomende nOe-signalen kon bewezen worden dat beide producten **II.12-13** die conformatie innemen waarbij de seleengroep axiaal op de zesring staat georiënteerd. Deze conformaties laten deprotonatie van de equatoriale waterstoffen niet toe. Om een onbekende reden wordt de deprotonatie van **II.13** bemoeilijkt en verdrongen door de competitieve deselenering onder invloed van de aangewende condities.



Schema II. 18

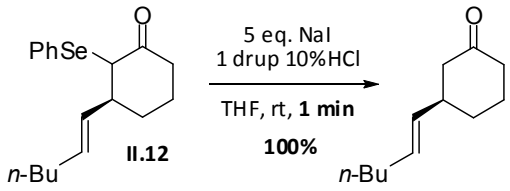
Nota – Ontdekking van een verrassend vlotte deselenering

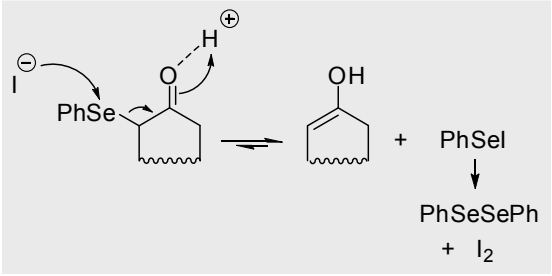
Het uitproberen van verschillende methyleringsmethoden bracht ons in contact met een opvallende nevenreactie. Het betreft het gebruik van lithiumdiisopropylamide (LDA) gevolgd door een mengsel van hexamethylfosforamide (HMPA) en het alkylhalide.[60] Bij de afwerking met een 10% HCl-oplossing werd een plotse bruine kleur vastgesteld. Na zuivering bleken de gevormde producten **II.14-15** verrassend genoeg ontdaan van de seleengroep.



Een dergelijke deselenering was totaal onverwacht en wordt doorgaans beschreven met toxisch PhSeLi, tinhydriden, Raney nikkel of Na/NH_3. De nevenreactie wijst op de aanwezigheid van een reactieve cocktail, ontstaan na de reactie en na toevoeging van waterstofchloride. Door de eenvoud van deze samenstelling ontdekken we algauw de twee hoofdrolspelers (nl. I^- en H^+) die in contact met het α-selenide **II.12** aanleiding geven tot integrale deselenering.

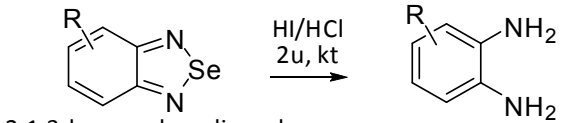
[60] Liotta, D.; Barnum, C. S.; Saindane, M., Synthetic applications of 2-phenylselenenyl-enones. 2. Synthesis of dihydrojasmone and cis-jasmone. *The Journal of Organic Chemistry* **1981,** 46, (21), 4301-4304.





Bij nader bestuderen van deze reactie vinden we een aanwijzing voor de vorming van dijood, oorzaak van de bruine kleur (positieve zetmeeltest). Aan de hand van deze informatie kan het reactiemechanisme begrepen worden als een retro-iodoselenering, in de hand gewerkt door het katalyserende proton.

Pogingen om via literatuuronderzoek dergelijke condities terug te vinden, leverden ons één voorbeeld op waarbij waterstofjodide werd aangewend bij de deselenering van 2,3,1-benzoselenadiazolen.



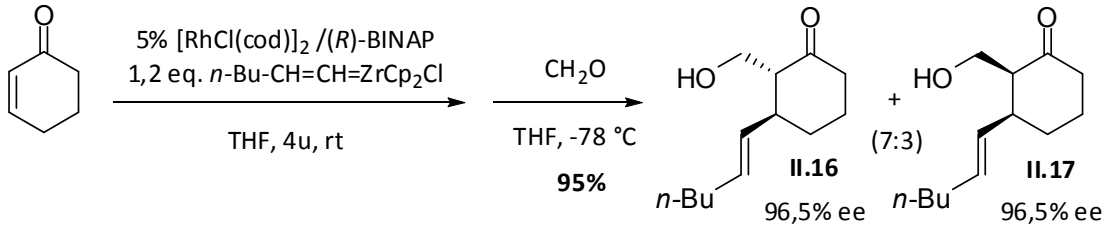
2,1,3-benzoselenadiazool

70-80%

c. Afvangen van het zirkoniumenolaat met formaldehyde

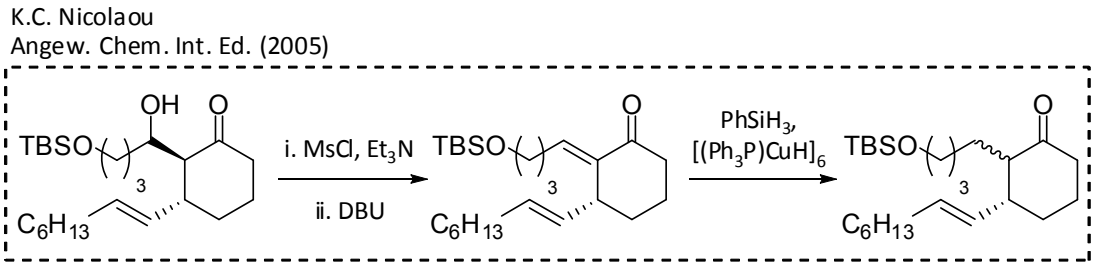
De eerder aangehaalde erythro-selectiviteit in de aldolreactie van zirkoniumenolaten wijst op een vlotte reactie met aldehyden (§ II.3.2.b). Met het oog op de indirecte methylering vormt formaldehyde hierbij de meest aantrekkelijke keuze. Transformatie van het ontstane primaire alcohol tot de gewenste methylgroep is immers goed gekend.

Deze reactie met formaldehyde gaat inderdaad zeer vlot door (rendement van 95%) en resulteert in een 7:3-verhouding van de te scheiden *trans*- en *cis*-alcoholen, **II.16** en **II.17** (zie Schema II.19). De enantiomere overmaat wordt bepaald via chirale HPLC en bedraagt in beide gevallen 96,5%, gelijklopend met de publicatie van S. Oi en Y. Inoue.[44]



Schema II. 19

Recentelijk publiceerde K. C. Nicolaou een gelijkaardige driecomponenten 1,4-additie/aldol reactie (zie Schema II.20).[61] Na aanhechten van het aldehyde onderwierp hij de alcohol aan een mesylatie/eliminatie. De gevormde onverzadigde binding werd daarop gereduceerd om uiteindelijk de alkylsubstituent te bekomen. Het grote probleem bij deze sequentie vormt het verlies van de relatieve configuratie aan het α-koolstofatoom. Vanwege de onscheidbare natuur van de C13-precursoren **II.9** en **II.10** dient deze strategie te worden herzien.

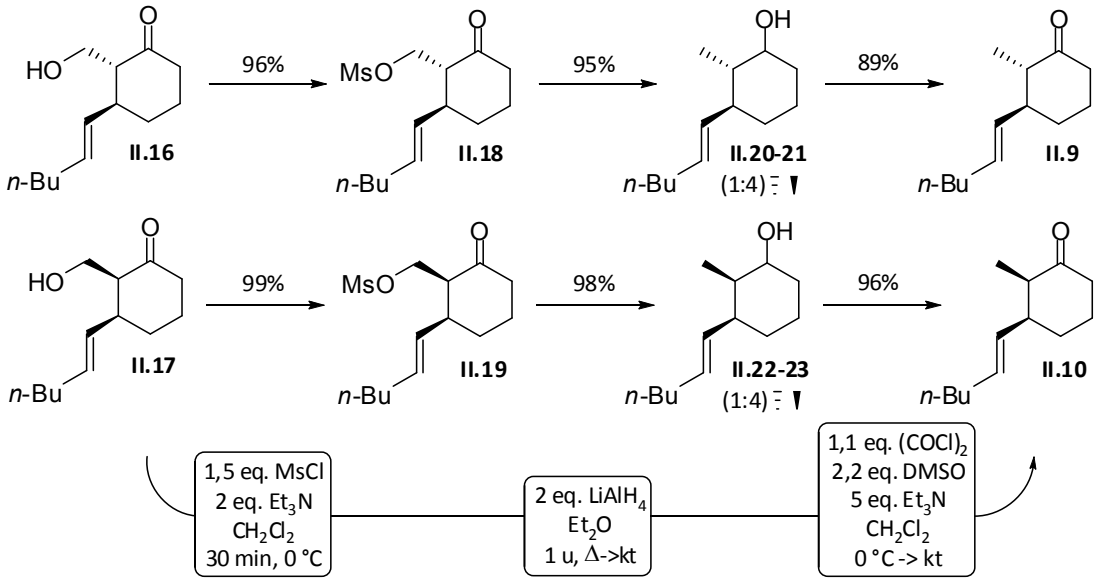


Schema II. 20

Als vervanging voor de eliminatie van het mesylaat vormt de uistoot met een hydride de perfecte oplossing. Hierdoor kan de methylgroep worden vrijgesteld, zonder impact uit te oefenen op de naburige configuratie. Op parallelle wijze worden de alcoholen **II.16** en **II.17** vlot omgevormd in de corresponderende mesylaten **II.18** en **II.19** (zie Schema II.21). Behandeling van deze producten met lithiumaluminiumhydride leverde de verwachte methylgroepen met behoud van de stereochemie. De aanwezige carbonylgroep werd hierdoor echter gereduceerd

[61] Nicolaou, K. C.; Tang, W.; Dagneau, P.; Faraoni, R., A catalytic asymmetric three-component 1, 4-addition/aldol reaction: enantioselective synthesis of the spirocyclic system of vannusal A. *Angewewandte Chemie International Edition English* **2005,** 44, (25), 3874-9.

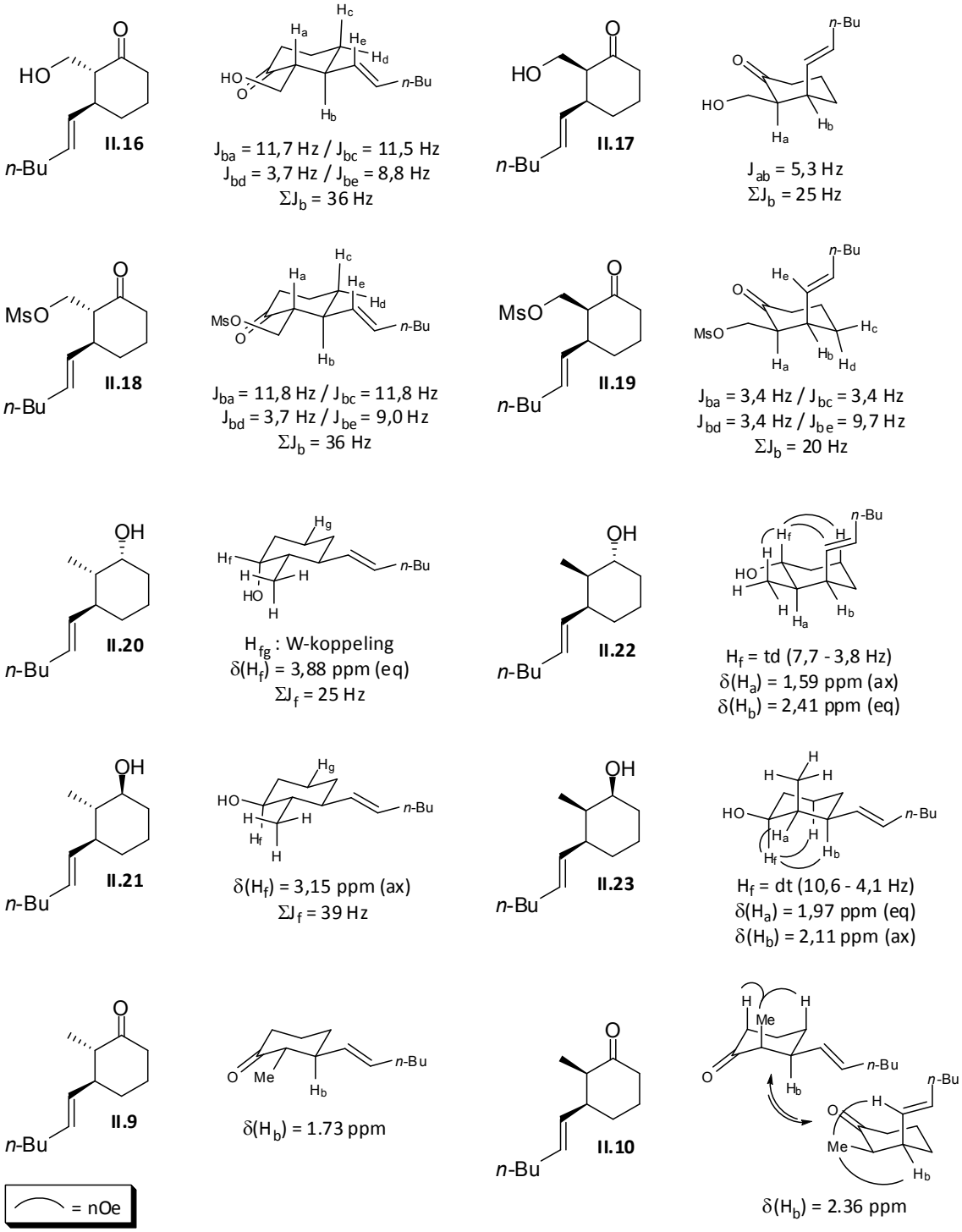
en vereiste een milde Swernoxidatie om uiteindelijk te leiden tot de precursoren **II.9** en **II.10** (totaalrendementen van 77% en 88% respectievelijk). [62]



Schema II. 21

De mesylaten **II.14-15** zijn relatief onstabiel gebleken en dienen snel ingezet te worden in de reductie. (Het gebruik van een stabieler tosylaat zorgt daarentegen voor een moeizame reductie.) Doorheen deze sequentie werd elk product onderworpen aan een grondige structuuranalyse ter controle van de behouden stereochemie. NMR-spectroscopie leverde de hiervoor benodigde scalaire koppelingen en nOe-data. In Figuur II.3 staan de meest relevante data hieromtrent weergegeven.

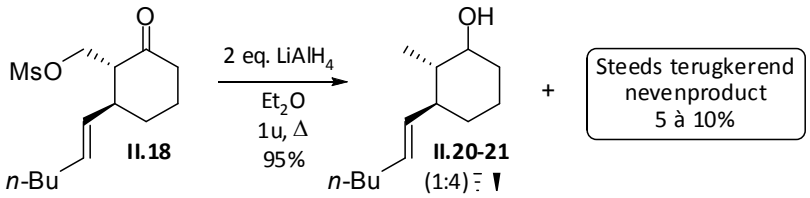
[62] Vrielynck, F. A.; De Clercq, P. J., Asymmetric Synthesis of the Epimeric (3S)-3-((E)-Hex-1-enyl)-2-methylcyclohexanones. *Molecules* **2007,** 12, (2), 237-44.


II.16
J_{ba} = 11,7 Hz / J_{bc} = 11,5 Hz
J_{bd} = 3,7 Hz / J_{be} = 8,8 Hz
ΣJ_b = 36 Hz
II.17
J_{ab} = 5,3 Hz
ΣJ_b = 25 Hz
II.18
J_{ba} = 11,8 Hz / J_{bc} = 11,8 Hz
J_{bd} = 3,7 Hz / J_{be} = 9,0 Hz
ΣJ_b = 36 Hz
II.19
J_{ba} = 3,4 Hz / J_{bc} = 3,4 Hz
J_{bd} = 3,4 Hz / J_{be} = 9,7 Hz
ΣJ_b = 20 Hz
II.20
H_{fg} : W-koppeling
$\delta(H_f)$ = 3,88 ppm (eq)
ΣJ_f = 25 Hz
II.22
H_f = td (7,7 - 3,8 Hz)
$\delta(H_a)$ = 1,59 ppm (ax)
$\delta(H_b)$ = 2,41 ppm (eq)
II.21
$\delta(H_f)$ = 3,15 ppm (ax)
ΣJ_f = 39 Hz
II.23
H_f = dt (10,6 - 4,1 Hz)
$\delta(H_a)$ = 1,97 ppm (eq)
$\delta(H_b)$ = 2,11 ppm (ax)
II.9
$\delta(H_b)$ = 1.73 ppm
II.10
$\delta(H_b)$ = 2.36 ppm
= nOe

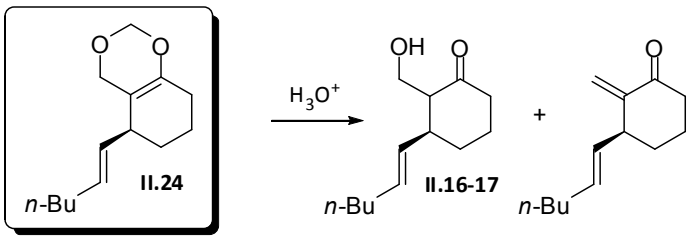
Figuur II. 3 Structuuranalyse

Nota – Structuuranalyse van een verrassend nevenproduct

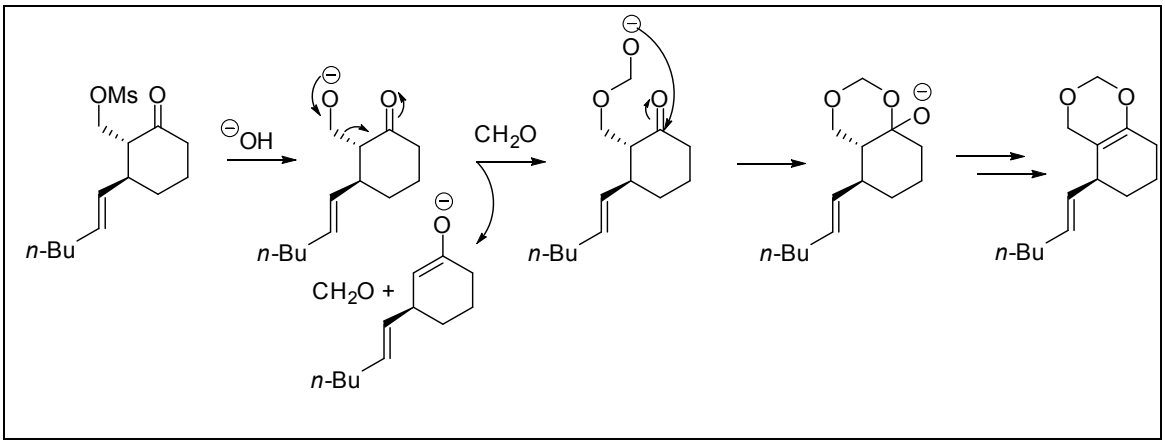
Bij de lithiumaluminiumreductie van het *trans*-mesylaat **II.14** werd de vorming van een meer apolair nevenproduct waargenomen (5 à 10% rendement). De regelmaat waarmee deze nevenreactie werd waargenomen, zette ons aan het gevormde, onbekende product te onderzoeken.



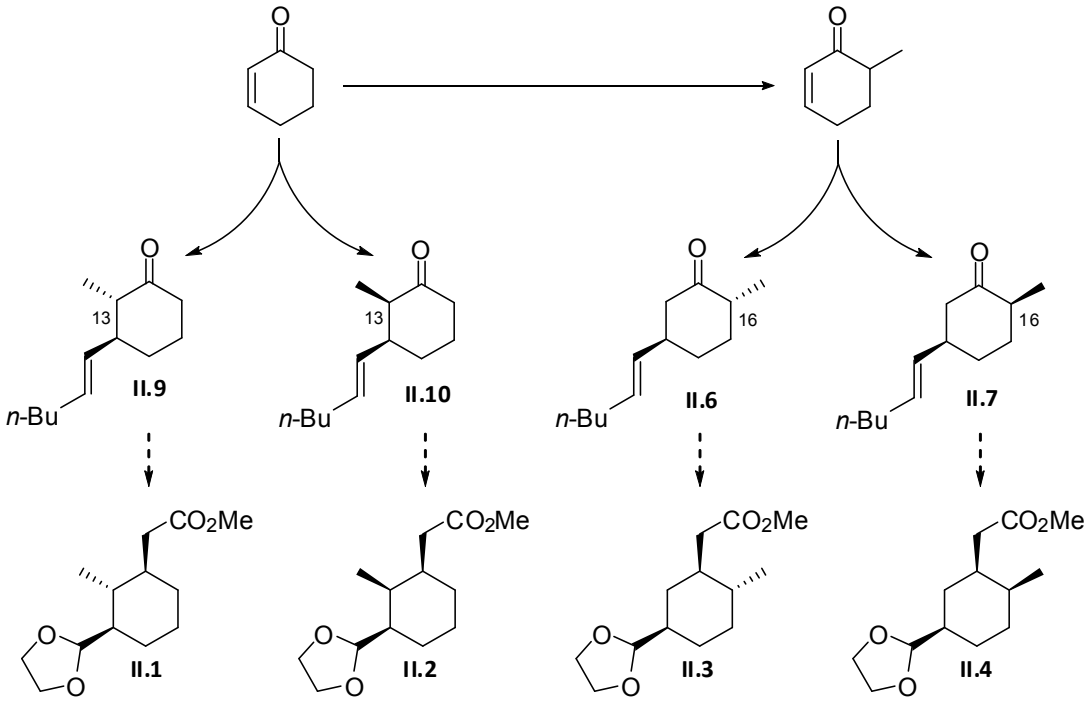
Via ^{1}H- en ^{13}C-NMR-analyse bleek het product samengesteld uit onder andere 22 waterstoffen en 14 koolstoffen. Door middel van aanvullende 2D-experimenten zoals COSY en HMBC achterhaalden we ook de aanwezigheid van de hexenylketen en de zesring. Een concreter idee omtrent de opbouw van het onbekende product verkrijgt men door deze te onderwerpen aan HRMS (High Resolution Mass Spectroscopy). Dit leverde ons de brutoformule $C_{14}H_{22}O_2$. Samen met de informatie uit het FT-IR-spectrum (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) (C=C band- C-O band) werd de sluitende structuur **II.24** bekomen waarin een methyleengroep de twee zuurstofatomen verbindt. Onderwerpen van het bicyclische acetaal **II.24** aan zure hydrolyse levert zoals verwacht de alcoholen **II.16-17** en het onverzadigde enon.



Een mogelijk reactiemechanisme wordt hieronder voorgesteld. Het in situ gevormde formaldehyde zou hierbij fungeren als methyleenbron voor het acetaal.



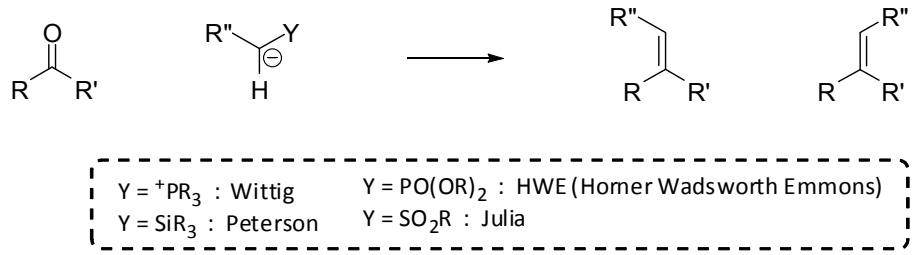
II.4 Voorbereidende zijketenaanbouw



Hierboven werd een efficiënte synthese van de vier precursoren **II.9-10** en **II.6-7** uitgewerkt. Deze ketonen dienen verder uitgebouwd te worden aan de carbonylgroep om in een later stadium de zijketenaanhechting mogelijk te maken. Deze aanbouw willen we starten via olefinatie van het keton en daaropvolgende reductie van de gevormde geconjugeerde dubbele binding. Na ozonisatie van de dubbele binding en beschermen van het bekomen aldehyde, kunnen de in dit hoofdstuk centrale bouwstenen **II.1-4** bekomen worden.

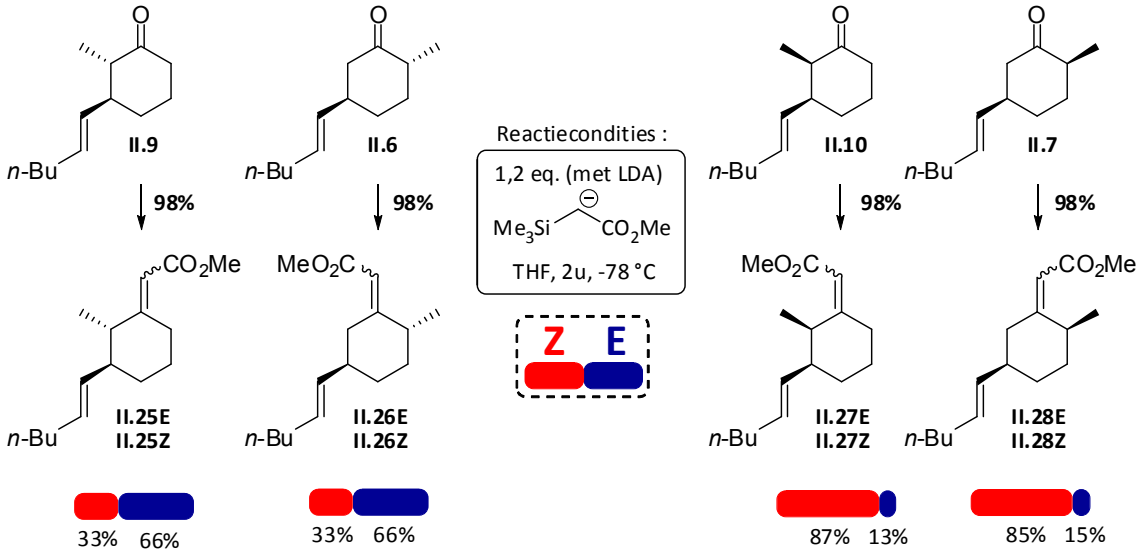
II.4.1 Petersonolefinatie

Sinds het pionierswerk van Wittig[63] zijn er een variëteit aan methoden beschikbaar voor de conversie van een carbonyl in een alkeen (zie Figuur II.4). Tengevolge van de ervaring opgedaan in onze onderzoeksgroep verkiezen we het gebruik van de Petersonolefinatie.



Figuur II. 4

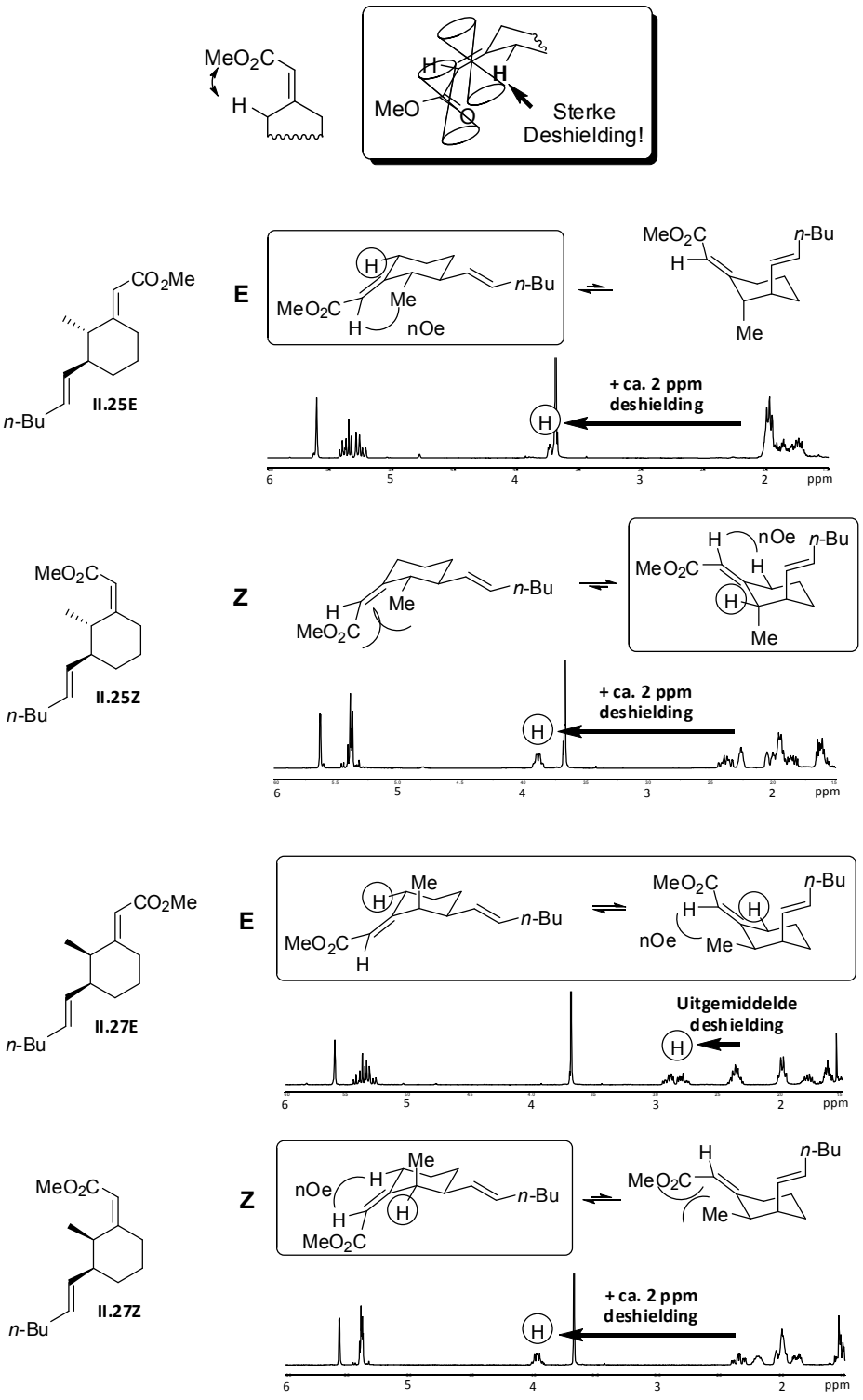
Aan de hand van deze Petersonolefinatie werden de vier ketonen vlot en kwantitatief omgezet in de corresponderende onverzadigde methylesters **II.25-28**. Steeds werd de vorming van E- en Z-isomeren vastgesteld en bleek er een verband te bestaan tussen de selectiviteit en de configuratie van het substraat. De *all*-equatoriale precursoren **II.9** en **II.6** resulteren zo enerzijds in meer E-product, waar de precursoren **II.10** en **II.7** een duidelijke voorkeur vertonen voor het Z-isomeer.



Schema II. 22 Peterson Olefinatie

[63] Wittig, G.; Liebigs, G. G., Zur Reaktionswises des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. Liebigs *Annalen Chemie* **1953,** 580, 44.

Om een correcte structuuranalyse te vergemakkelijken, werden de isomeren van elkaar gescheiden. In Figuur II.5 wordt aangetoond hoe de aanwezige exocyclische dubbele binding samen met de ester aanleiding geven tot duidelijke shiftverschuivingen tussen de onderlinge spectra. De bijkomende nOe-data bevestigen de bepaalde configuraties.

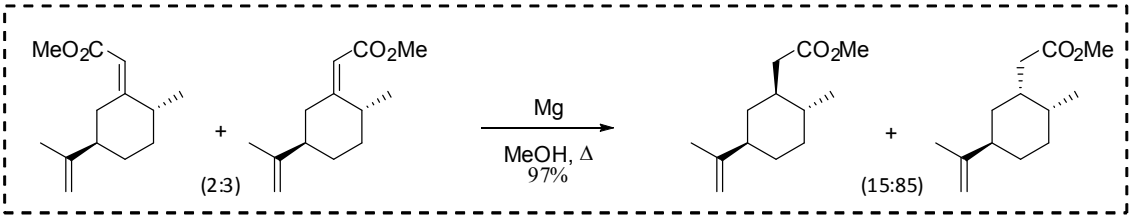


Figuur II. 5

II.4.2 Reductie van de onverzadigde methylester

Deze structuuranalyse bevestigde het behoud van de belangrijke C13- of C16-configuraties. De bijkomende E/Z-selectiviteit is echter van ondergeschikt belang vanwege de daaropvolgende reductie. Een gelijkaardige reductie werd door S. Gabriëls uitgevoerd met magnesium in methanol (zie Schema II.23).[64] Hierbij werd hij echter verrast door het stereochemische resultaat waarbij de vorming van het meest stabiele, *all*-equatoriale isomeer werd benadeeld.

Gabriëls S.
Eur. J. Org. Chem. (1999)



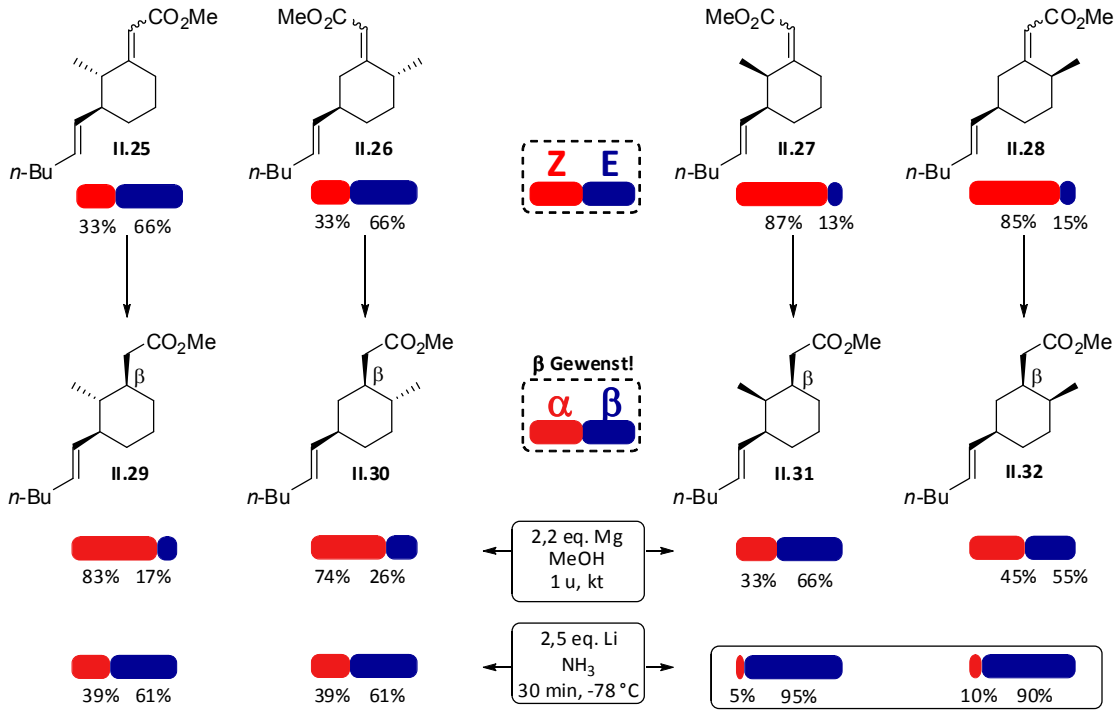
Schema II. 23

Dit resultaat werd eveneens bekomen bij de uitvoering van de magnesiumreductie op de geconjugeerde esters **II.25-28** (zie Schema II.24). Onze interesse gaat echter enkel uit naar de reductieproducten met de β-configuratie aan C17. Toepassen van de welbekende lithium/ammoniak-reductie resulteert gelukkig in een totaal verschillende selectiviteit. Hierbij werden de E/Z-mengsels van II.27 en II.28 gereduceerd met een β-selectiviteit van 95% en 90% respectievelijk. Door middel van kolomchromatografie konden de producten **II.31** en **II.32** worden gescheiden van de ondermaat α-isomeer.

Bij de reductie van de esters **II.25** en **II.26** werd slechts een kleine overmaat van de gewenste producten **II.29** en **II.30** geïsoleerd. Hierbij werd een opmerkelijk verband vastgesteld tussen de E/Z-verhouding van de startmoleculen en de bekomen α/β-verhouding van de gereduceerde producten. Omdat de bekomen β-selectiviteit ontoereikend was, leek het ons opportuun een eventuele oorzaak van dit - al dan niet toevallig - verschijnsel te achterhalen.

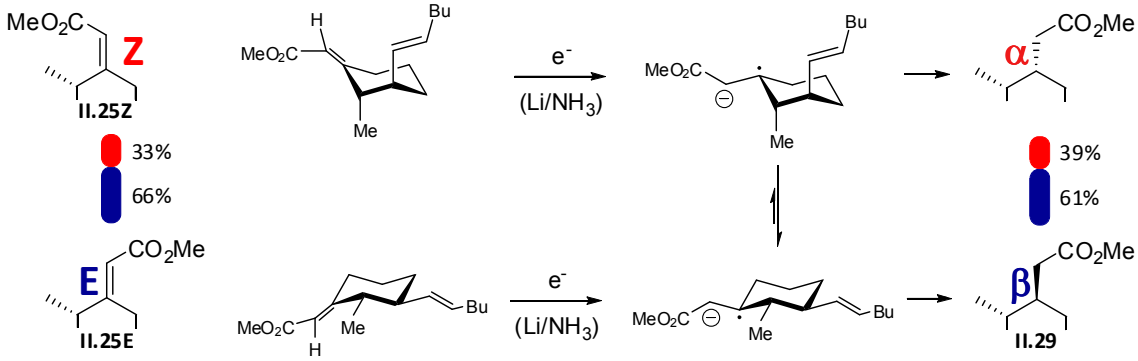
---

[64] Gabriëls, S.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P.; Viterbo, D., On the Unexpected Stereochemical Outcome of the Magnesium in Methanol Conjugate Reduction of an Exocyclic, ß-Unsaturated Ester. *European Journal of Organic Chemistry* **1999,** 1803, (1809), 1809.



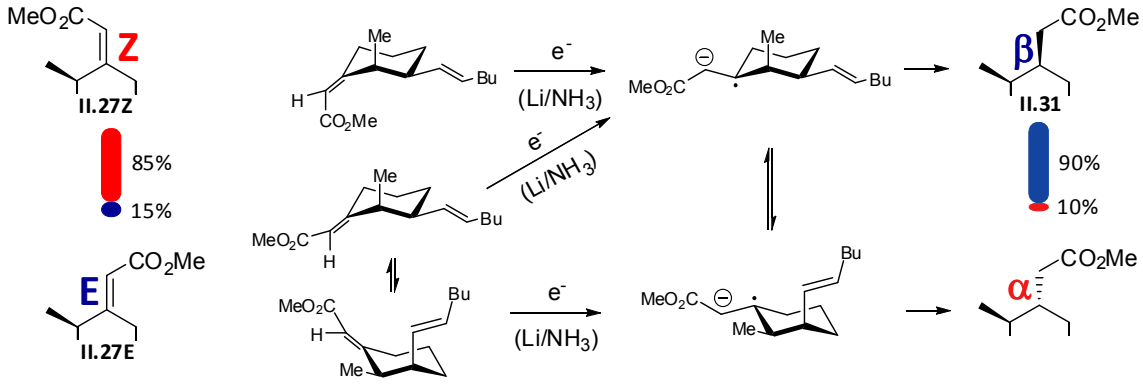
Schema II. 24 Reductie van de geconjugeerde dubbele binding

Bij de reductie van een 1:2-verhouding aan Z/E-isomeren werd dus eenzelfde verhouding aan α/β-producten bekomen. In de zoektocht naar een mogelijke verklaring hiervoor werden de resultaten uit de voorgaande NMR-analyse (Figuur II.5) van de substraten **II.25Z** en **II.25E** onderzocht (zie Schema II.25). Beide isomeren vertonen immers een starre stoelconformatie. We kunnen veronderstellen dat, na de eerste elektroninjectie van lithium, de meest stabiele stoelconformatie zal worden ingenomen. In dit geval zou de *all*-equatoriale vorm leiden tot het gewenste β-product **II.29**. Toch wordt ook de vorming van het α-product waargenomen. Dit wijst op een mogelijke competitie van de snelle protonatie van de eerst gevormde stoelconformatie uit het Z-isomeer **II.25Z** door ammoniak.



Schema II. 25 Li/NH_3 reductie van II.25

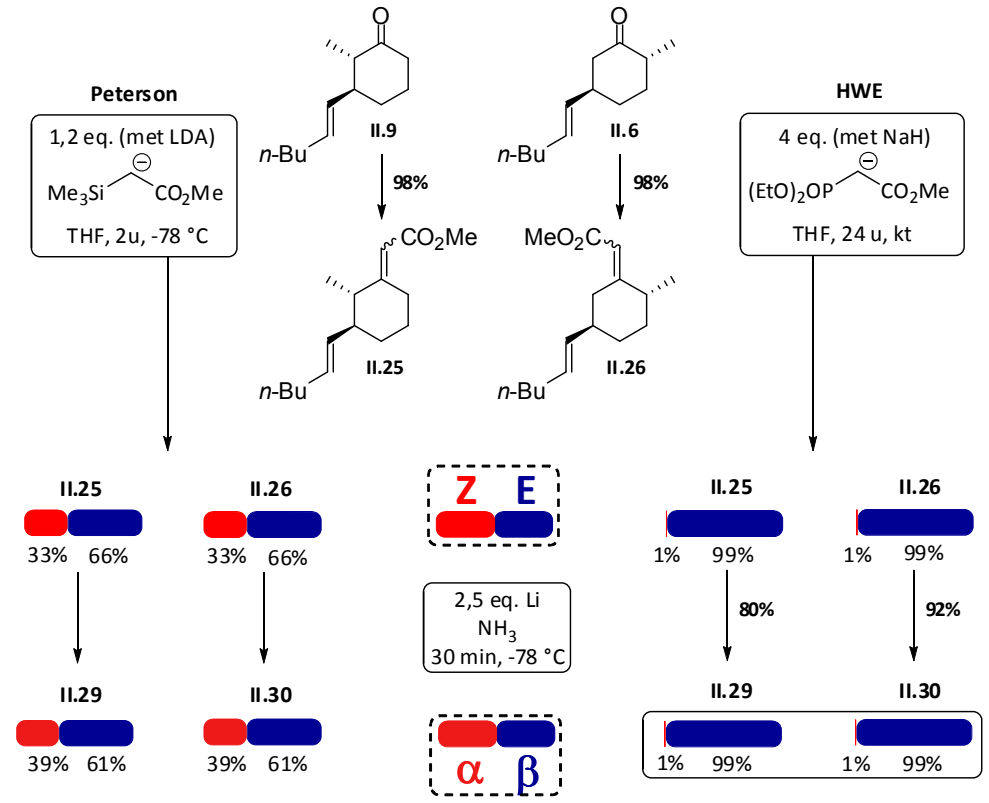
Deze redenering kan herhaald worden voor de esters **II.27Z** en **II.27E** (zie Schema II.26). Naast de starre stoelconformatie van het Z-isomeer vertoont de ester **II.27E** twee stoelconformaties. De na reactie bekomen isomerenverhouding ligt in één lijn met de verwachtingen, rekening houdende met de zonet aangehaalde veronderstelling. Door toedoen van het bestaan van de twee stoelconformaties van **II.27E** geeft ook het E-isomeer aanleiding tot het uit het Z-isomeer bekomen β-product **II.31**. Deze hypothese verklaart het verlies van de mengverhouding en de selectiviteit voor het gewenste product.



Schema II. 26 Li/NH_3 reductie van II.27

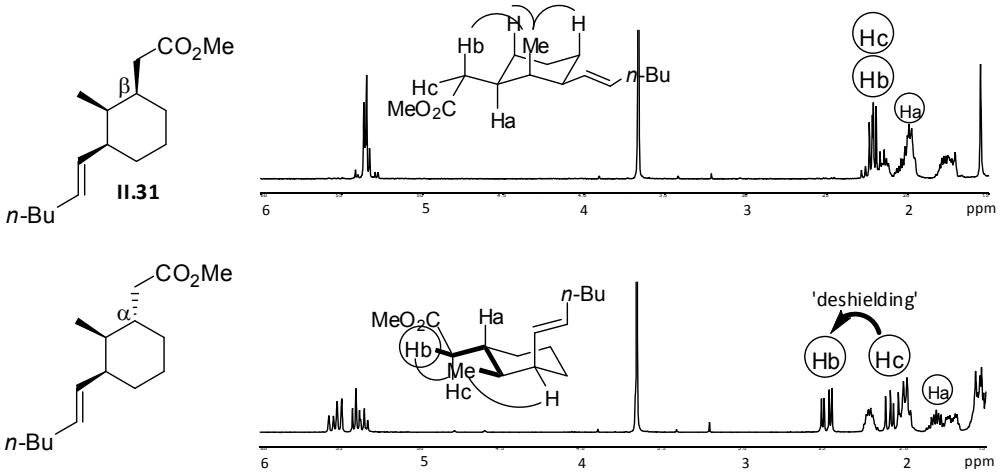
Hierdoor kunnen we verwachten dat de lithium-ammoniakreductie van de moleculen **II.25E** en **II.26E** integraal aanleiding zal geven tot de gewenste producten **II.29** en **II.30**. Deze reductie zou dus geoptimaliseerd kunnen worden door de selectiviteit van de voorgaande olefinatie aan te pakken. Aangezien hierbij enkel het E-alkeen verwacht wordt, vormde de E-selectieve Horner-Wadsworth-Emmonsolefinering de meest voor de hand liggende keuze.

Via deze procedure werden de ketonen **II.9** en **II.6** nagenoeg selectief in de corresponderende geconjugeerde esters **II.25E** en **II.26E** omgezet. Deze onverzadigde esters werden hierop behandeld met lithium in ammoniak. In de lijn van onze verwachting bekwamen we de gewenste producten **II.29** en **II.30** met zeer hoge selectiviteit. Onze redenering werd hierdoor nogmaals bevestigd en de selectieve olefinatie-reductie van de precursoren **II.6**, **II.7**, **II.9** en **II.10** werd hiermee voltooid.



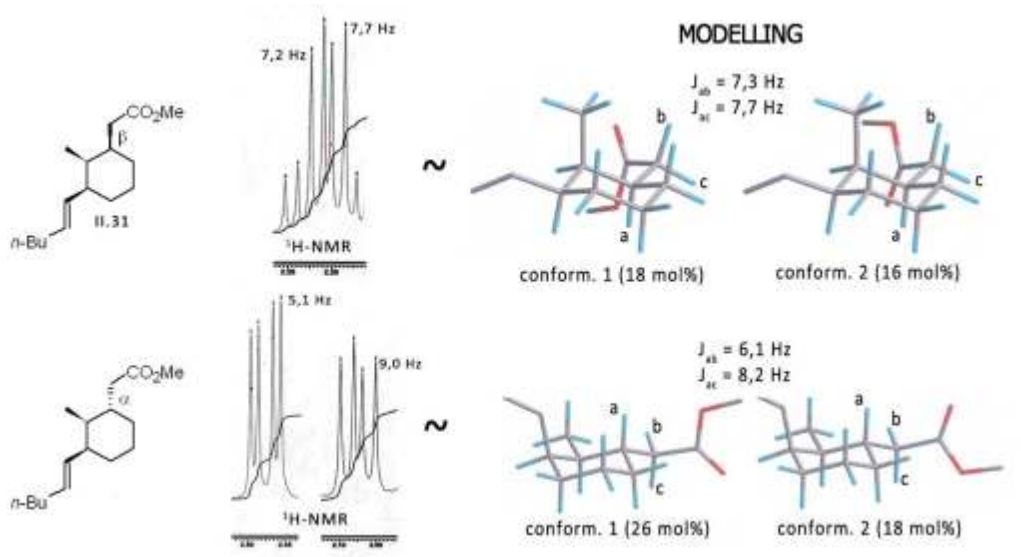
Schema II. 27

Om de bovenvermelde β-configuraties aan C17 te bevestigen werd beroep gedaan op 1D en 2D ^{1}H- en ^{13}C-NMR data. Na volledige toekenning van het protonspectrum konden via sluitende nOe-signalen de beide isomeren worden toegekend. Dit wordt in Figuur II.6 geïllustreerd voor de molecule **II.31**. Ook de herhaaldelijke upshielding van proton Hb bleek configuratieafhankelijk.



Figuur II. 6

Onder de vorm van een extra bevestiging werd een korte modellingstudie uitgevoerd op enkele isomeren. Hierbij werden de scalaire koppelingen tussen de protonen Ha, Hb en Hc berekend via de meest stabiele en representatieve ingenomen conformaties (zie Figuur II.7). Deze berekende waarden lagen in rechte lijn met de experimenteel bekomen J^3-koppelingen.



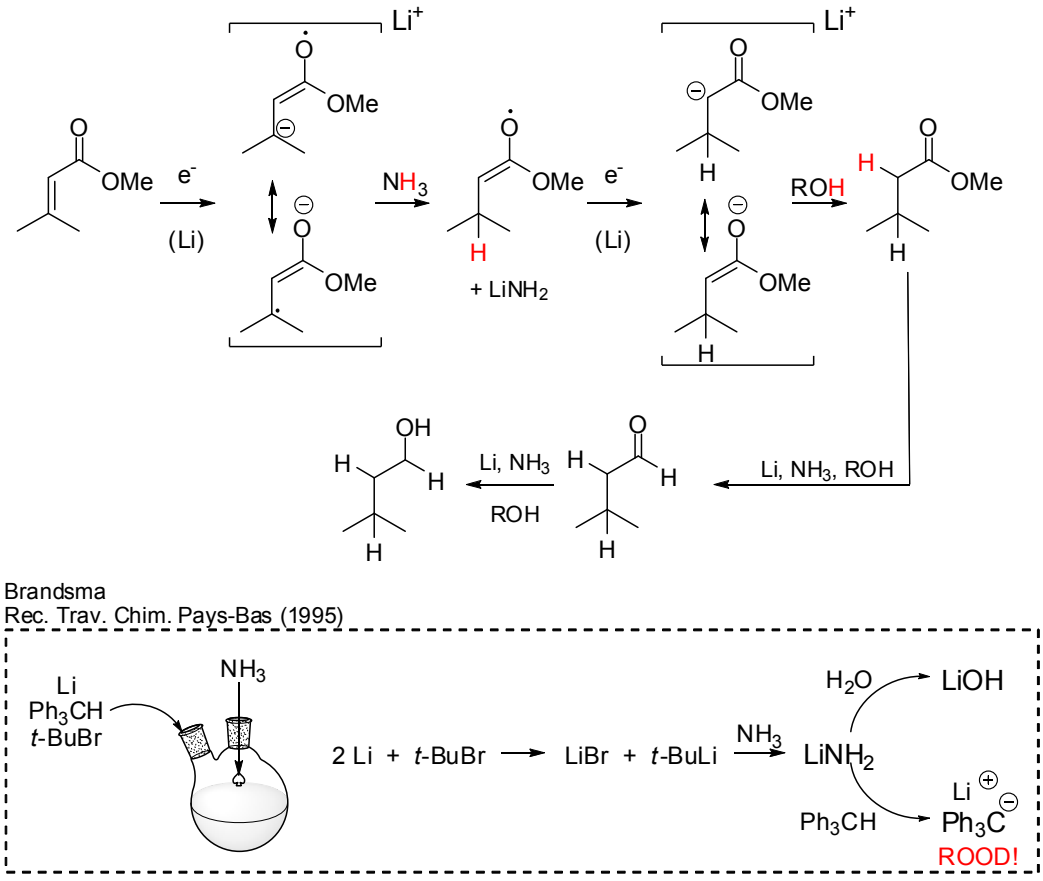
Figuur II. 7 MacroModel – Monte-Carlo LMCS, 20 000 steps, 20 kJ/mol, MM2*, solvent $CHCl_3$.

Nota – Het gebruik van vloeibare ammoniak

De reductie van een geconjugeerde dubbele binding gaat steeds gepaard met het minimaliseren van mogelijke overreductie. Bij α,β-onverzadigde carbonylverbindingen grijpt immers overreductie plaats wanneer het intermediair gevormde enolaatanion geprotoneerd wordt in het reducerend milieu (zie Schema 28). Om dit tegen te gaan, dient de ammoniak zorgvuldig gedroogd te worden. Destillatie over natrium is hierbij zowat de meest gangbare droogtechniek; maar vergt tijd, veel vast ijs (CO_2) en sporen water zijn niet uit te sluiten (tot 50 mmol/L bij blauwe kleur). Een zeer interessant alternatief hiervoor werd ontwikkeld door L. Brandsma.[65] De te gebruiken hoeveelheid ammoniak wordt behandeld met een weinig lithium en *tert*-butylbromide. De hierbij ontstane *tert*-butyllithium deprotoneert ammoniak die op zijn beurt reageert met de restanten water.

[65] Brandsma, L., A quick method for making liquid ammonia superdry. Recueil des Travaux Chimiques de Pays Bas **1995,** 114, 35-35.

Op het punt gekomen waarbij al het water werd gedeprotoneerd, reageert het overige lithiumamide met een spoor toegevoegd trifenylmethaan. De hierbij ontstane rode kleur belichaamt de absoluut droge toestand van de ammoniak. Hieraan worden de benodigde equivalenten lithium toegevoegd, gevolgd door de oplossing van de te reduceren ester.



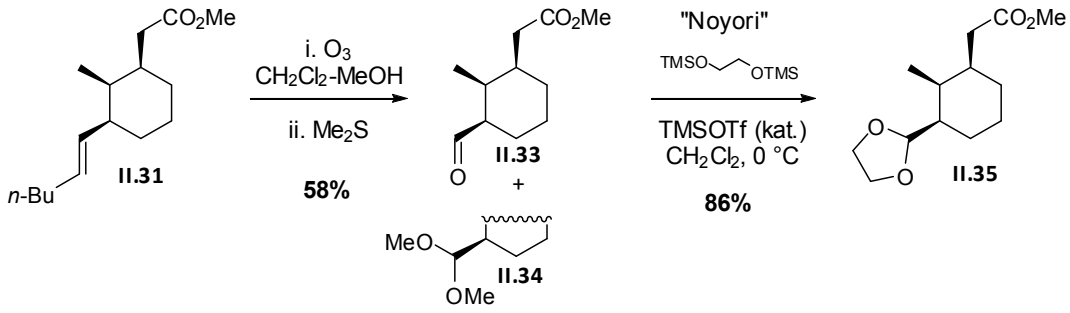
Schema II. 28

In de afwerkingfase mogen we de overmaat lithium niet vernietigen met ammoniumchloride.[66] Dit quenchmiddel blijkt immers het aanwezige enolaatanion sneller te protoneren dan dat het de rest lithium vernietigt. Hierdoor wordt steeds overreductie waargenomen. Om deze moeilijkheid te vermijden wordt de rest lithium selectief verwijderd door toevoegen van *tert*-butylbromide waarna het product kan worden vrijgesteld met ammoniumchloride.

[66] Van Gool, S., Doctoraatstheis 'Vitamine D analoga: enantioselectieve totaalsynthese van C-14 en C-20 epimeren' **1999**.

II.4.3 Ozonisatie en Acetalisatie van de hexenylketen op C14

Om de synthese van de vier bouwstenen **II.1**-**II.4** af te ronden, diende de latente alkenyl-functionaliteit te worden omgevormd tot het beschermde aldehyde. In een eerste stap werd het alkeen **II.31** onderworpen aan ozonisatie in een mengsel van dichloormethaan en methanol (zie Schema II.29). Na reductief afwerken met dimethylsulfide isoleerden we het aldehyde echter met een bescheiden rendement. De oorzaak hiervoor is te vinden bij de vorming van een steeds variërende hoeveelheid dimethylacetaal **II.34**. Niettegenstaande deze nevenreactie werd een poging ondernomen om het epimerisatiegevoelige aldehyde te beschermen als 1,3-dioxolaan. Hiervoor selecteerden we de zeer milde reactie, ontwikkeld door R. Noyori, waarbij het dubbel gesilyleerde ethaandiol wordt aangewend.[67] (M. Kurihara verruimde deze methodiek tot het gebruik van eender welk onbeschermd 1,2-diol in de aanwezigheid van een TMS-bron.[68]) Zoals gehoopt beantwoordde deze reactie aan de verwachting en liet ze de stereochemie aan C14 intact.



Schema II. 29

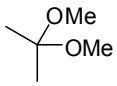
Het waargenomen lage totaalrendement en de vorming van een variërende hoeveelheid dimethylacetaal leidden echter tot het besluit om af te stappen van het dioxolaan als beschermende groep. Een voor de hand liggend alternatief vormt de directe omzetting van het alkeen tot het corresponderende dimethyla-

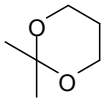
[67] Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R., A facile procedure for acetalization under aprotic conditions. *Tetrahedron Letters* **1980,** 21, 1357–1358.

[68] Kurihara, M.; Miyata, N., Facile Procedure for Acetalization Using Diols, Alkoxysilane and a Catalytic Amount of Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate. *Chemistry Letters* **1995,** 24, (4), 263-264.

cetaal. Daarenboven wordt algemeen aangenomen dat een dimethylacetaal licht stabieler is ten opzichte van zure hydrolyse (zie Tabel II.2).[69]

Tabel II. 2 Stabiliteit beschermende acetalen.[68]

	LABIEL	LICHT REACTIEF	STABIEL	
Dimethylacetaal 				
H_2O :	pH < 1	pH = 1	pH = 4	pH = 9
Base :	LDA	Et_3N	*t*-BuOK	DCC
Nucleofielen :	RLi	RMgX	R_2CuLi	NH_3
Elektrofielen :	RCOCl	RCHO	CH_3I	$:CCl_2$

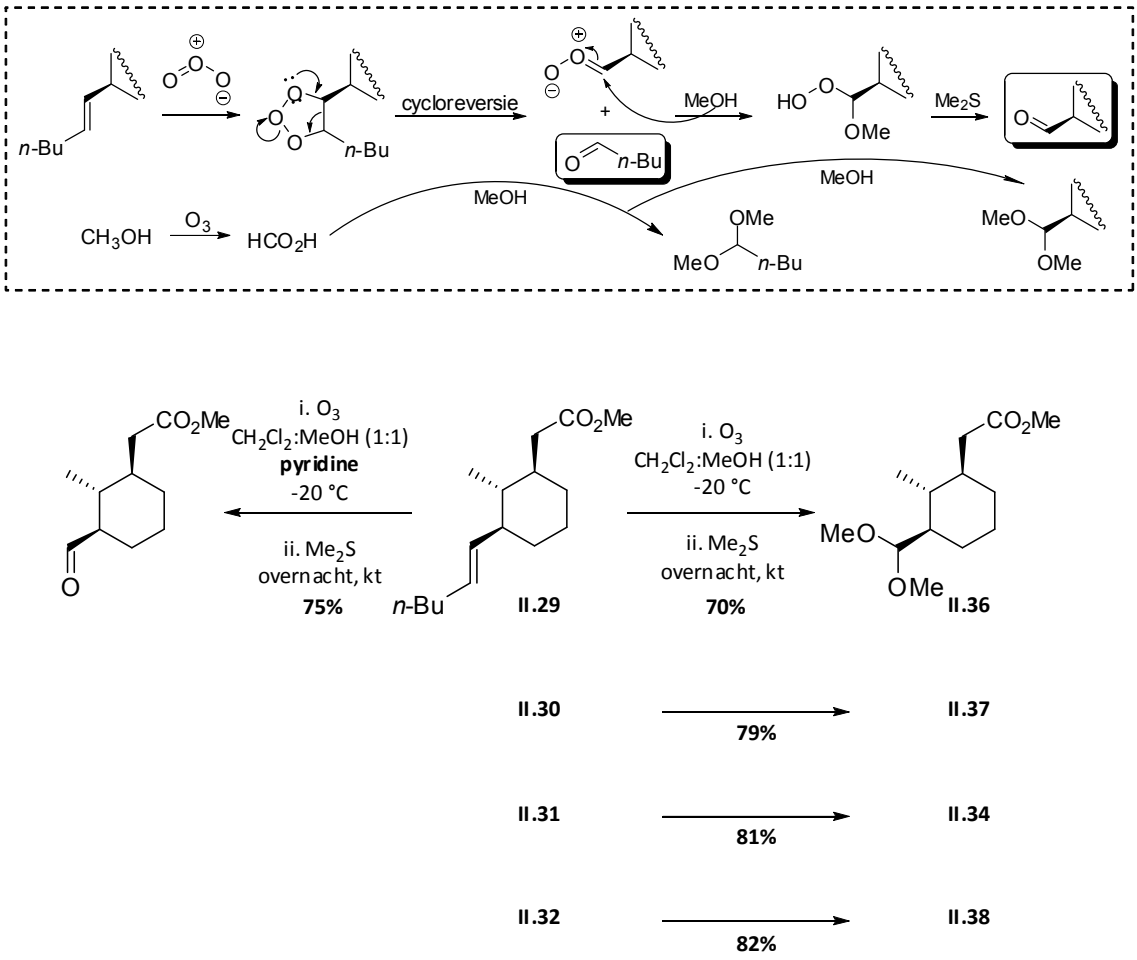
1,3-Dioxolaan 1,3-Dioxaan 

H_2O :	pH < 1	pH = 1	pH = 4	pH = 9
Base :	LDA	Et_3N	*t*-BuOK	DCC
Nucleofielen :	RLi	RMgX	R_2CuLi	NH_3
Elektrofielen :	RCOCl	RCHO	CH_3I	$:CCl_2$

Om de vorming van het dimethylacetaal in de ozonisatie door te voeren, dient de oorzaak hiervoor achterhaald te worden. Het Criegee-mechanisme beschrijft de geconcerteerde cycloreversie van het molozonide (zie Schema II.30). Naast het aldehyde ontstaat hierbij een zwitterion dat zeer snel reageert met de aanwezige methanol, ter vorming van het methoxy-hydroperoxide. Reductieve afwerking met dimethylsulfide levert hieruit op zijn beurt het tweede aldehyde. Het is echter gekend dat een eventuele overmaat aan ozon een hoeveelheid methanol oxideert tot mierenzuur.[70] We kunnen veronderstellen dat deze zeer kleine hoeveelheid voldoende is om de acetalisatie van de aldehyden te katalyseren. Toevoegen van pyridine weerhoudt deze reactie en overmatige ozon-input (en overnacht roeren) levert daarentegen uitsluitend het gewenste dimethylacetaal met een goed rendement (ca. 80%). Ook de andere precursoren kunnen via deze reactie worden omgezet in de geoptimaliseerde bouwstenen.

[69] Green, T. W.; Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis. In John Wiley & Sons Inc., New York), **1999**.

[70] Theil, F.; Schick, H., Investigation of the dimethyl acetal formation during the Ozonization of Alkenes in methanol. *Journal fuer praktische Chemie* **1987,** 329, (4), 699-704.



Schema II. 30 Ozonisatie van de hexenylgroep

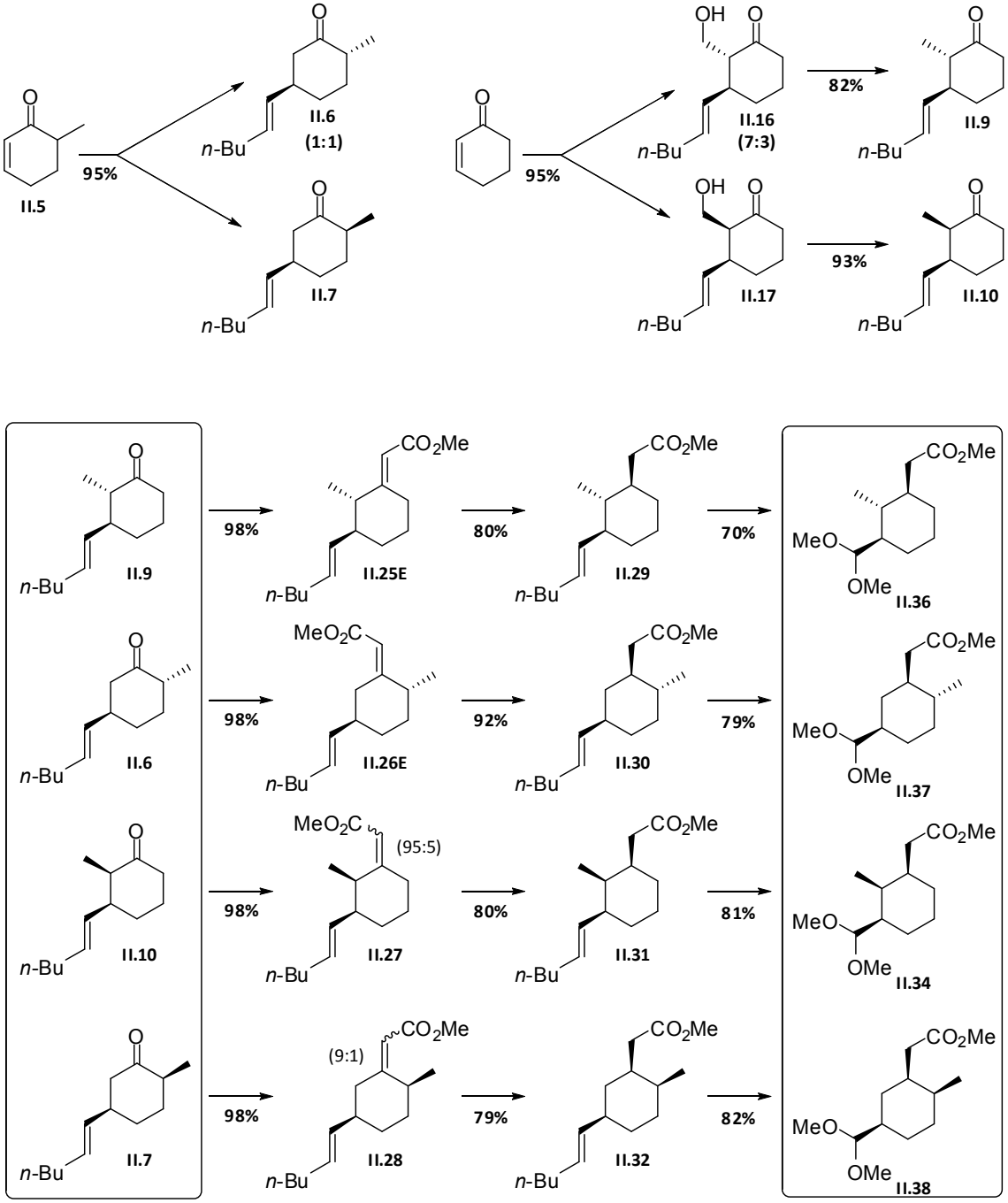
II.5 Conclusie

In dit hoofdstuk werd de synthese van de vier centrale bouwstenen besproken uitgaande van cyclohexenon. Er werden vier parallelle routes op punt gesteld die een vergelijkbare totaalopbrengst geven voor de vier gewenste diastereoisomeren.

In een eerste fase werden de chirale ketonen aangemaakt via de zirkoniumgeassisteerde enantioselectieve 1,4-additie. De C16-precursoren **II.6-7** konden chromatografisch van elkaar gescheiden worden en een divergente synthesesequentie maakte de afzonderlijke bereiding van de C13-precursoren **II.9-10** mogelijk.

Een tweede onderzoek behandelde de olefinatie-reductie van de carbonylgroep en de ozonisatie-bescherming van de hexenylfunctionaliteit. Hierbij

werden de centrale bouwstenen **II.36**, **II.37**, **II.34** en **II.38** elk afzonderlijk en enantioselectief bekomen.

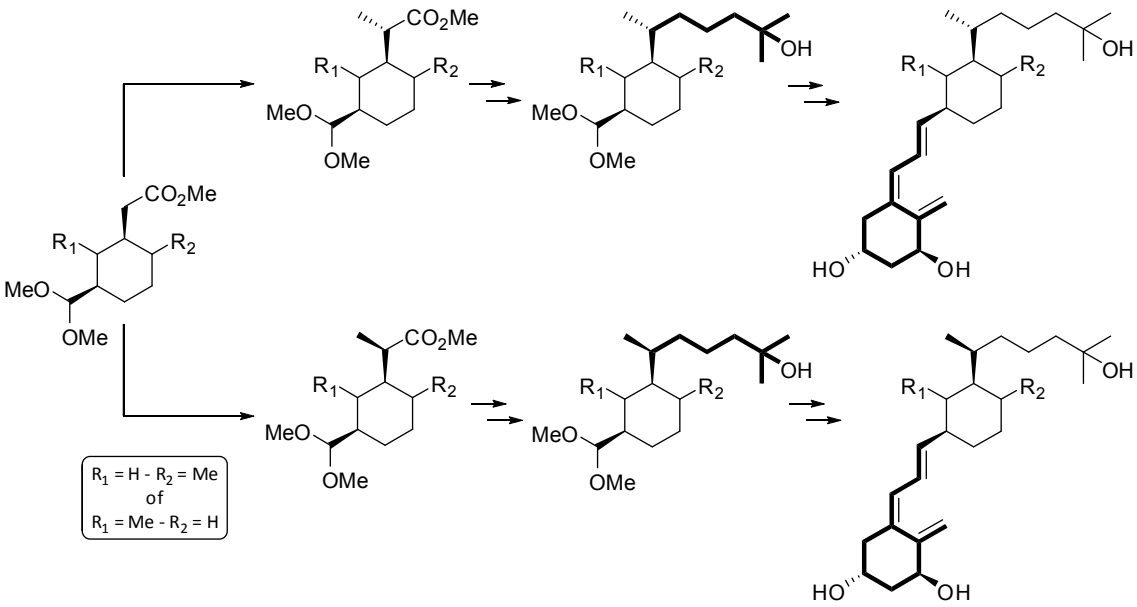


Schema II. 30 Synthese Hoofdstuk 2

HOOFDSTUK 3

SYNTHESE VAN DE D-RING ANALOGEN

In dit hoofdstuk wordt de zoektocht beschreven naar een geschikte methode om de beoogde analogen te synthetiseren uit de nu voorhanden bouwstenen. Elk van deze bouwstenen zal door invoeren van de methylgroep op C20 een extra stereocenter tellen en zo bijdragen aan de synthese van twee analogen (zie Schema III.1). Na die invoering plannen we de volledige aanhechting van de zijketen en daaropvolgend de A-ring. Op deze wijze zullen de acht doelmoleculen op een parallelle maar convergente manier aangemaakt worden. Deze synthesestrategie kan ons later toelaten om op een efficiënte manier extra structuurvarianten aan te maken.



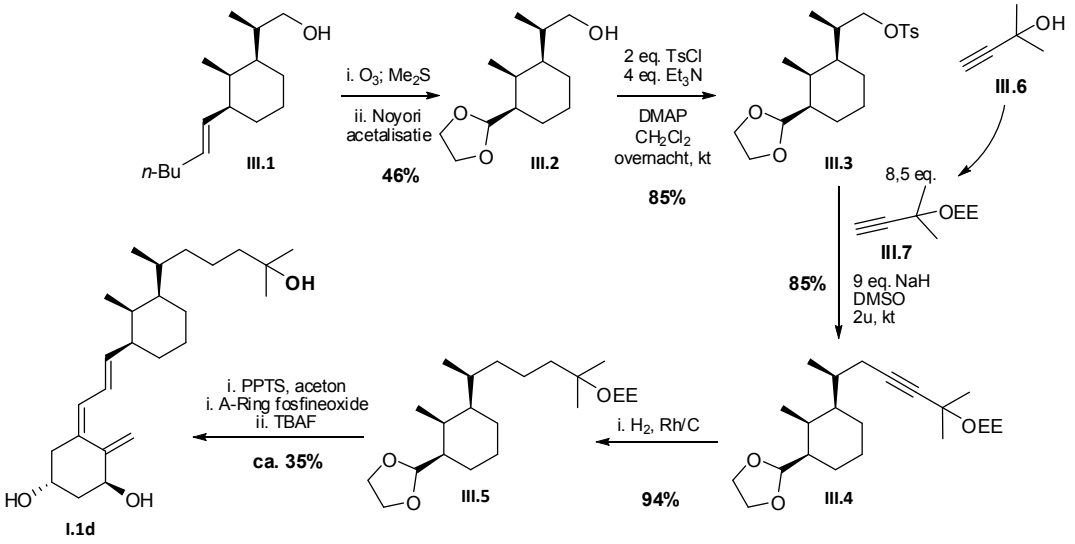
Schema III. 1

III.1 Een eerste verkennende synthese – Analoog I.1d

In een eerste fase van dit onderzoek werd de volledige synthese van één analoog doorgevoerd, gebaseerd op het nauw aanleunende doctoraatsonderzoek van dr. S. Gabriëls. Uit deze sequentie en haar beperkingen zullen verder bepaalde belangrijke optimalisaties ontstaan.

Als eerste analoog verkozen we de molecule **I.1d** waarbij de methylgroep op C13 de 'natuurlijke' configuratie bezit. In vergelijking met 1α,25-$(OH)_2$-D_3 bezit de zijketen de *epi*-configuratie aan C20, dewelke doorgaans verantwoordelijk wordt geacht voor een verhoogde biologische activiteit.

Omdat deze synthese zich vroeg in het doctoraatswerk situeerde, werd nog gebruik gemaakt van het 1,3-dioxolaanbeschermde aldehyde **III.2** (zie Schema II.29).



Schema III. 2

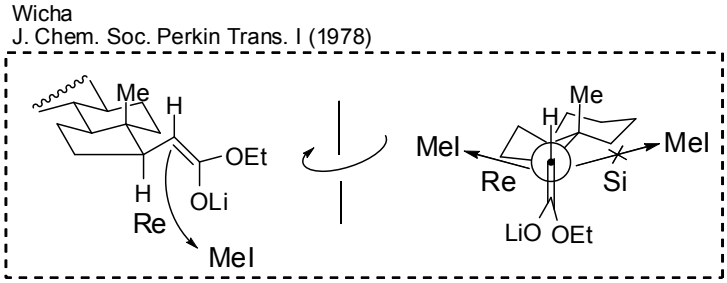
De synthese beschrijft de tosylering van de gevormde alcohol **III.2** en daaropvolgende substitutie met het acetyleenanion van **III.7**. Dit resulteerde in de ethoxyethyl-beschermde molecule **III.4**. Na hydrogenatie van de C-C driedubbele binding werd het acetaal ontschermd door middel van zure hydrolyse. Deze stap bracht de grootste tekortkoming van de sequentie aan het licht. Bij de hydrolyse verliest de tertiaire zijketenalcohol immers de beschermende ethoxyethylgroep. Het relatief zure proton zal bij de daaropvolgende Wittigreactie één equivalent A-

ring fosfineoxide deactiveren (protoneren) wat de benodigde hoeveelheid duur fosfineoxide gevoelig vergroot. Zoals verder zal blijken heeft de alcohol ook een negatieve invloed op het koppelingrendement.

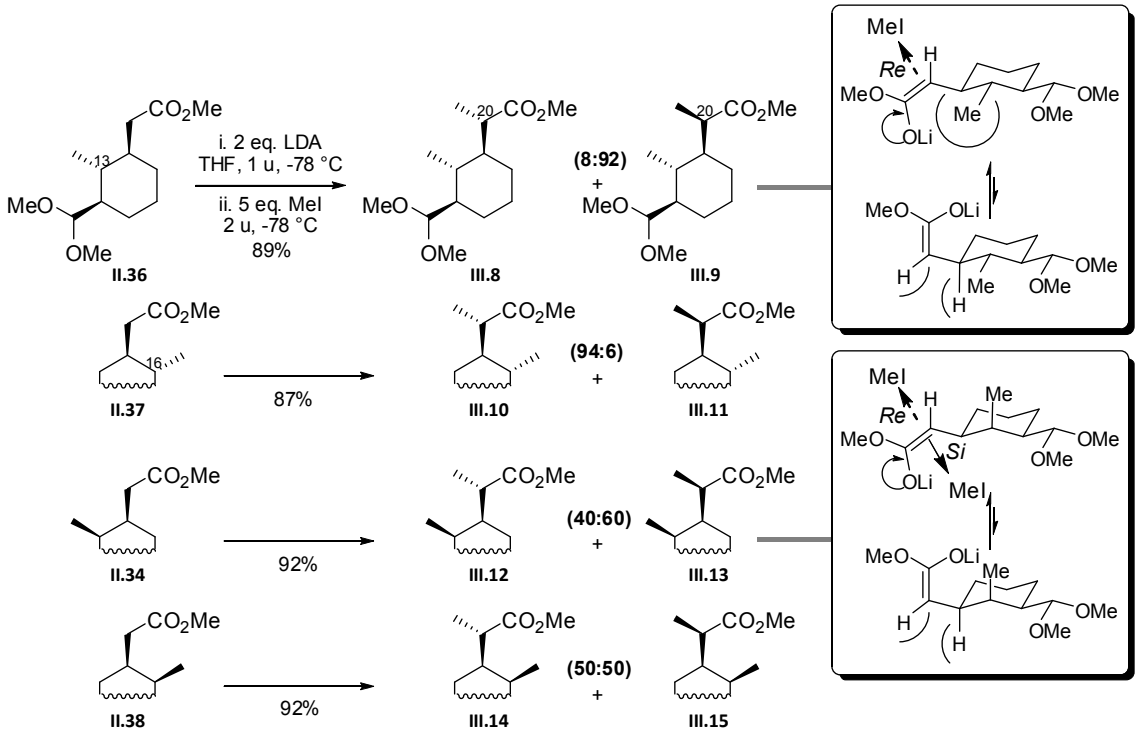
Deze sequentie diende bijgevolg grondig te worden herzien met het oog op de zijketenaanhechting en de gebruikte beschermende groepen.

III.2 Invoeren van de methygroep op C20

Bij de optimalisatie van de voorgaande sequentie starten we eveneens met de methylering op C20. Dit kan zeer eenvoudig door deprotonatie van de methylester en substitutie met methyljodide. Hierdoor creëren we een vierde stereocentrum en verdubbelt het aantal isomeren. Net zoals bij de olefinatie en geconjugeerde reductie uit hoofdstuk 2 merken we ook hier een verschillend reactiepatroon tussen de *all*-equatoriale bouwstenen en de andere (zie Schema III.3). Een equatoriale methyl schermt hier immers één van de deelruimten rond het enolaatanion af, met een verhoogde diastereoselectiviteit tot gevolg. Dit verschijnsel werd eveneens vastgesteld door J. Wicha op een steroïdskelet.[71]



[71] Wicha, J.; Bal, K., A Method for the Stereospecific Construction of Sterol Side-Chains. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1978,** 1, 1282–1288.



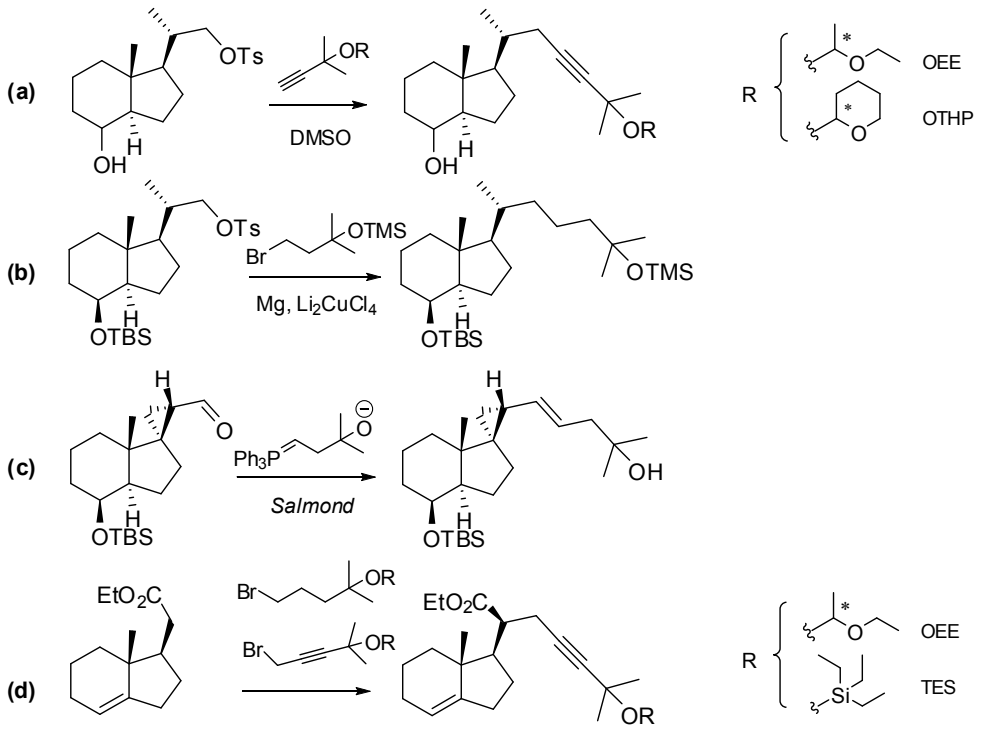
Schema III. 3

Via deze weg blijkt de synthese van de analogen met de stereochemie zoals in **III.8** en **III.11** nagenoeg onmogelijk. Een efficiënte oplossing kan gevonden worden in de omgekeerde synthesestrategie. Door in deze alkyleringsstap de zijketen in te voeren en de overgebleven ester te transformeren in de methylgroep zouden we de omgekeerde configuratie aan C20 kunnen bekomen. Deze strategie wordt verder in dit hoofdstuk uitgewerkt.

Via de methylering bekomen we echter zes van de acht isomeren die we verder kunnen onderwerpen aan de zijketenaanhechting.

III.3 Optimalisatie van de zijketenaanhechting

Dit stadium vormt een scharnierpunt in de synthese. De ester kan immers op verscheidene wijzen aangepast worden naargelang de verkozen strategie voor de zijketenaanhechting. De meest relevante koppelingen hieromtrent worden in Schema III.4 samengebracht.



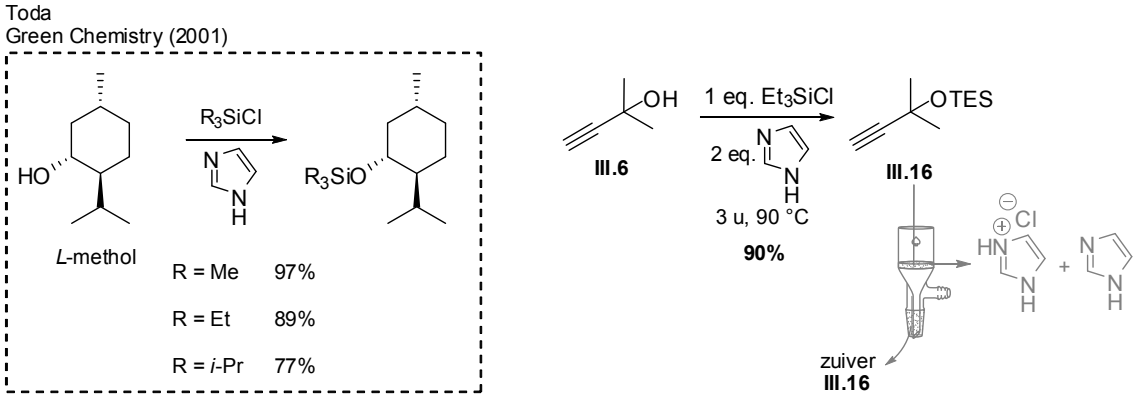
Schema III. 4 Gekende methoden voor de zijketenaanhechting.

a. Alkynsubstitutie van het tosylaat

Toepassen van de eerste methode veroorzaakte de problematische ontscherming bij de synthese van **I.1d**. Een voor de hand liggend alternatief is het gebruik van een silylbeschermde zijketen. Deze verandering zou een selectieve ontscherming van het aldehyde mogelijk kunnen maken. Hierbij viel de keuze op de triëthylsilylgroep (TES). Het gebruik van trimethylsilaan (TMS) resulteert in een gevoelige verbinding en ontscherming van een *tert*-butyldimethylsilaan (TBDMS) beschermd tertiair alcohol verloopt daarentegen zeer moeizaam.

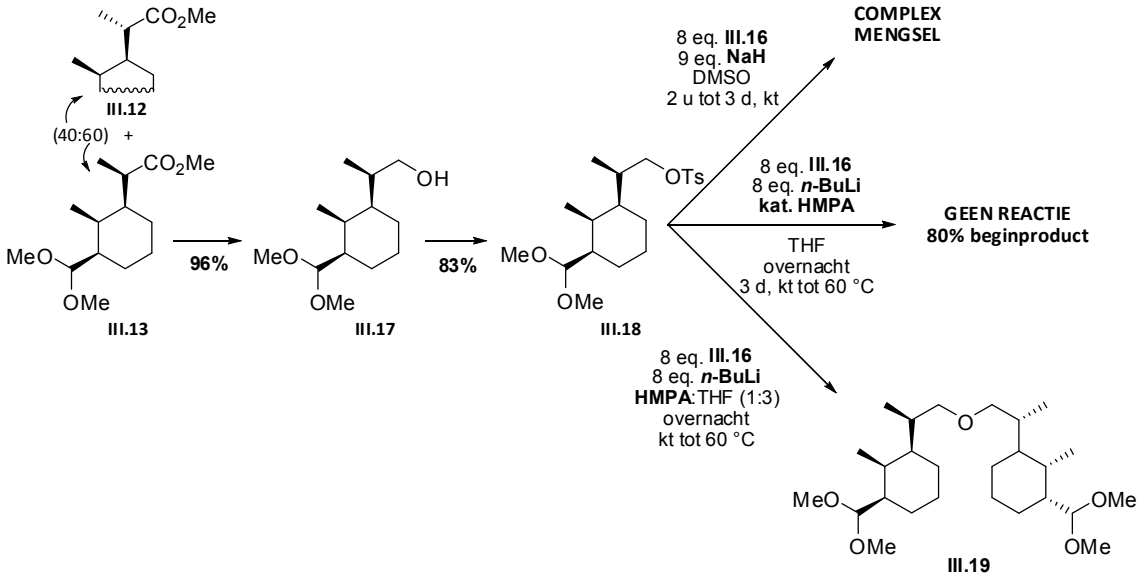
Zo werd de zijketenprecursor **III.6** voorzien van een triëthylsilylgroep. Hiervoor maakten we gebruik van een zeer efficiënte, solventvrije methode (zie Schema III.5). [72] Het praktische voordeel van deze groene chemie vormt de gemakkelijke afwerking. Affiltreren van het ruwe reactiemengsel leverde ons namelijk het zuivere, vloeibare product **III.16**. Op de glasfilter blijven de overmaat imidazool en het gevormde imidazoliumchloride achter.

[72] Hatano, B.; Toyota, S.; Toda, F., Efficient solvent-free O-silylation of alcohols with R_3SiCl. *Green Chemistry* **2001,** 3, (3), 140-142.



Schema III. 5

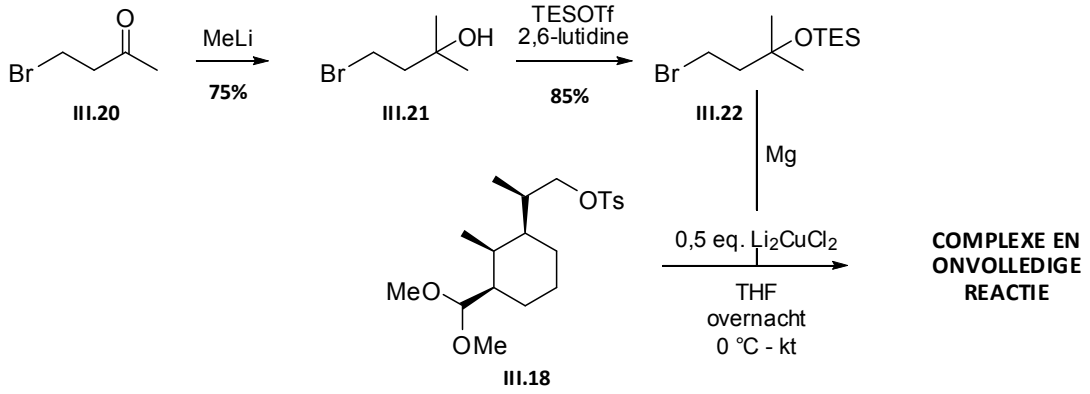
Analoog aan de procedure uit Schema III.2 zetten we de ester **III.13** om in het corresponderende tosylaat **III.18** (zie Schema III.6). Het gebruik van de gesilyleerde zijketenprecursor **III.16** in de substitutiereactie leidde echter tot een complex mengsel waarin geen gewenst product kon worden teruggevonden. De oorzaak hiervoor kon niet gevonden worden in een eventuele afsplitsing van de silylgroep daar dunnelaagchromatografie de zijketen **III.16** onveranderd aantoont. Daarom werden andere condities aangewend met tetrahydrofuran als solvent en *n*-butyllithium als deprotoneringsreagens. Omdat hierbij geen reactie werd vastgesteld, voegden we een katalytische hoeveelheid hexamethylfosforamide (HMPA) toe. Na drie dagen kon nog steeds 80% tosylaat worden geïsoleerd. Het gebruik van een grote hoeveelheid HMPA leverde daarentegen één product, de ether **III.19**.



Schema III. 6

b. Het gebruik van een Grignardreagens

Vanwege het uitblijven van de substitutiereactie werd geprobeerd het zijketenreagens te vervangen door zijn Grignardvariant. Hiervoor werd 4-bromo-2-butanon **III.20** behandeld met methyllithium en vervolgens beschermd als triethylsilylether **III.22**. Het gebruik van een dergelijk reagens werd beschreven op het natuurlijke CD-ring fragment met 66% rendement.[73] Uitvoeren van deze strategie op het tosylaat **III.18** leverde echter niet meer dan een complexe en onvolledige reactie (zie Schema III.7). Verder optimalisaties bleven zonder succes.



Schema III. 7

c. Het gebruik van een Wittigreagens

Een aantrekkelijk alternatief op het gebruik van het tosylaat **III.18** is de Wittigreactie op het corresponderende aldehyde. Deze procedure werd uitgewerkt op het hyndrindaanfragment door W. G. Salmond (zie Schema III.4).[74,75,76] De zijketenprecursor kon gesynthetiseerd worden via de door A. Mouriño geop-

[73] Blaehr, L. K.; Bjorkling, F.; Calverley, M. J.; Binderup, E.; Begtrup, M., Synthesis of novel hapten derivatives of 1alpha, 25-dihydroxy-vitamin D3 and its 20-epi analogue. *Journal of Organic Chemistry* **2003,** 68, (4), 1367-75.

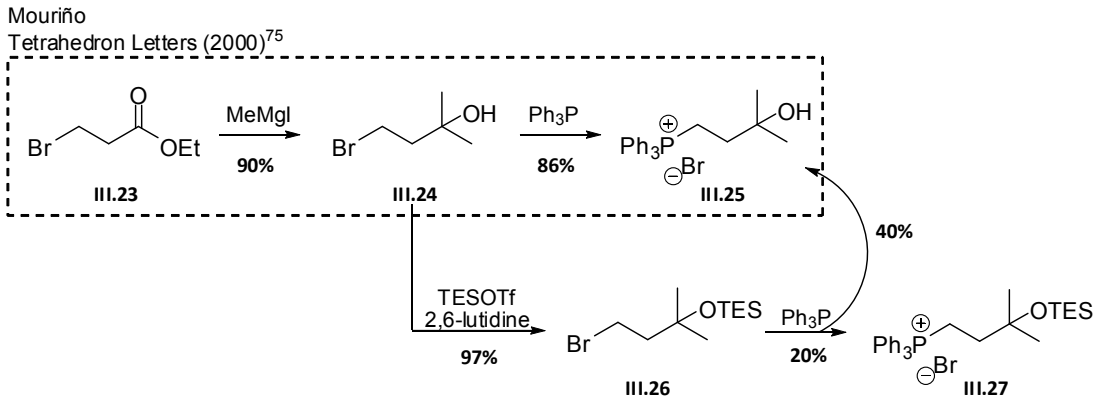
[74] Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L., Allylic oxidation with 3, 5-dimethylpyrazole. Chromium trioxide complex steroidal. DELTA. 5-7-ketones. *The Journal of Organic Chemistry* **1978,** 43, (10), 2057-2059.

[75] Fall, Y.; Vitale, C.; Mourino, A., An efficient synthesis of the 25-hydroxy Windaus–Grundmann ketone. *Tetrahedron Letters* **2000,** 41, (38), 7337-7340.

[76] Riveiros, R.; Rumbo, A.; Sarandeses, L. A.; Mouriño, A., Synthesis and Conformational Analysis of 17, 21-Cyclo-22-Unsaturated Analogues of Calcitriol. *Journal Organic Chemistry* **2007,** 72, (15), 5477-5485.

timaliseerde sequentie (zie Schema III.8). Het commercieel verkrijgbare 3-bromopropionaat **III.23** werd hierbij gemethyleerd met methylmagnesiumjodide. De gevormde alcohol leverde na reactie met trifenylfosfine het fosfoniumbromide **III.25**.

Zoals hierboven vermeld werd nog steeds de voorkeur gegeven aan het gebruik van een silylbeschermde alcohol. Triëthylsilylering van de alcohol **III.24** leverde zo het bromide **III.26** dat we daarna onderwierpen aan fosforylering. Deze laatste stap verliep echter met zeer bescheiden rendementen vanwege optredende desilylering. Het gevormde fosfoniumbromide was daarenboven een zeer onpraktische, kleverige substantie.

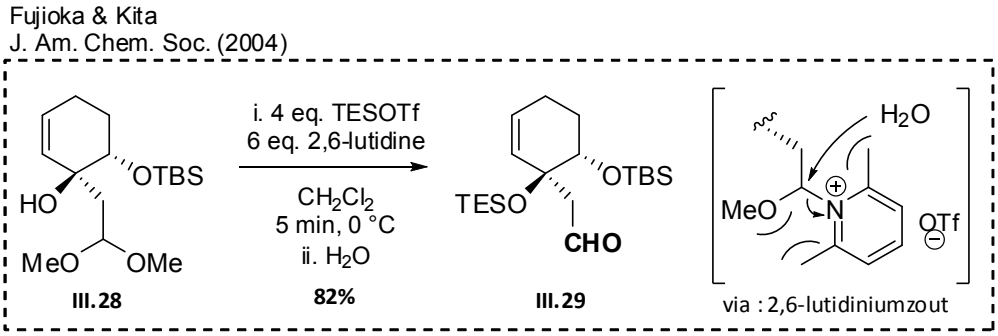


Schema III. 8

Op dit moment in de synthese leverde literatuurstudie ons echter een reactie die de synthesestrategie een kleine wending zou geven. Het betreft een per toeval ontdekte reactie voor de selectieve ontscherming van acetalen (en niet van ketalen) met silylerende reagentia (zie Schema III.9).[77] Men behandelde de alcohol **III.28** met triëthyltriflaat en 2,6-lutidine en bemerkte naast de verwachte silylering, de ontscherming van het dimethylacetaal. Deze reactie werd bij aanvullend onderzoek enkel waargenomen met 2,6-gesubstitueerde pyridinebasen (2,6-lutidine en 2,4,6-collidine) omdat de ontwikkelde sterische interactie het gevorm-

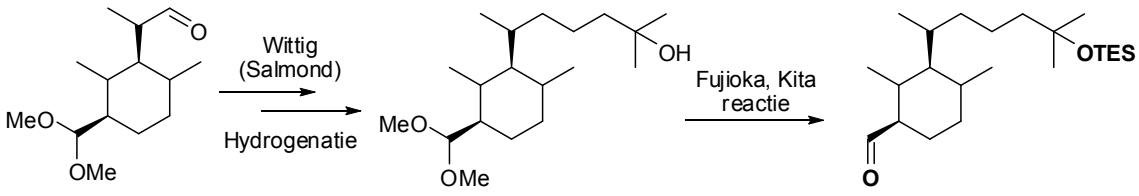
[77] Fujioka, H.; Sawama, Y.; Murata, N.; Okitsu, T.; Kubo, O.; Matsuda, S.; Kita, Y., Unexpected Highly Chemoselective Deprotection of the Acetals from Aldehydes and Not Ketones: TESOTf-2, 6-Lutidine Combination. *Journal of the American Chemical Society* **2004,** 126, (38), 11800-11801.

de zout gevoelig genoeg maakt voor hydrolyse.[78] Schema III.9 geeft hierbij het via NMR bepaalde reactiemechanisme.



Schema III. 9

Deze reactie bleek voor ons zeer interessant te zijn vanwege haar toepasbaarheid op de huidige synthesesequentie. Indien in de zonet besproken Wittigreactie het onbeschermde fosfoniumbromide wordt gebruikt, zal na hydrogenatie een molecule worden bekomen met de vrij alcohol en het dimethylacetaal als functionele groepen (zie Schema III.10). Het zijn net die twee functionaliteiten die door H. Fujioka werden getransformeerd in bovenstaande reactie. De alcohol werd beschermd als silylether en het acetaal getransformeerd tot het aldehyde. Toepassen van deze Fujioka-Kitareactie zou ons kunnen toelaten om het makkelijk te synthetiseren fosfoniumbromide **III.25** te gebruiken in de Wittigreactie.[74] Ook de ontscherming van het epimerisatiegevoelige aldehyde kon hiermee worden uitgevoerd.

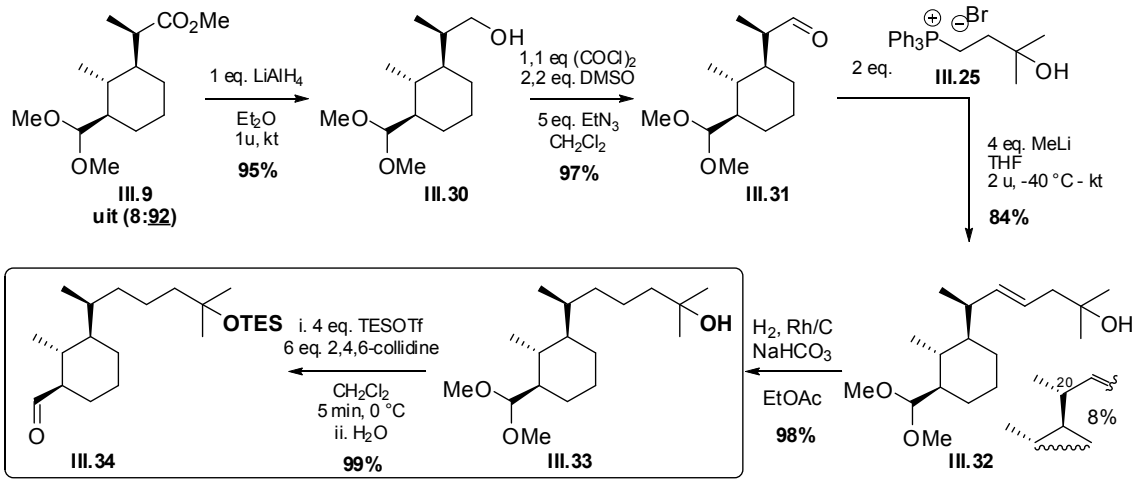


Schema III. 10

[78] Fujioka, H.; Okitsu, T.; Sawama, Y.; Murata, N.; Li, R.; Kita, Y., Reaction of the Acetals with TESOTf-Base Combination; Speculation of the Intermediates and Efficient Mixed Acetal Formation. *Journal of the American Chemical Society* **2006,** 128, (17), 5930-5938.

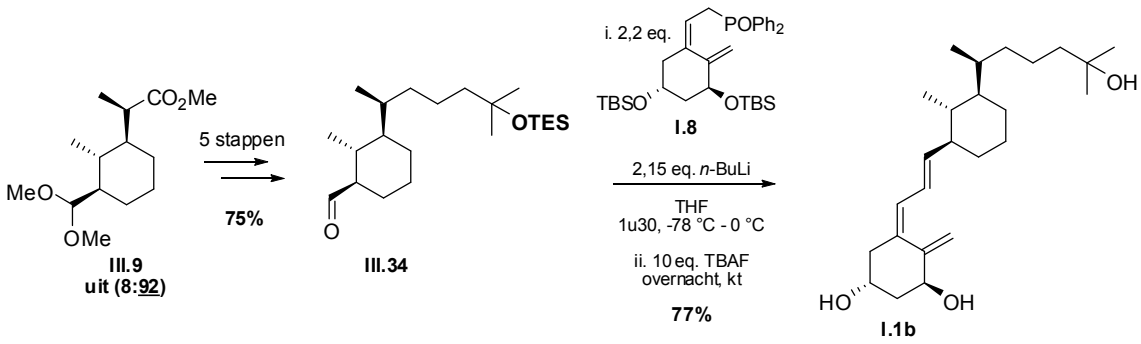
Deze procedure wordt in Schema III.11 toegelicht. De ester **III.9** werd in twee stappen omgezet tot de corresponderende alcohol **III.31**. Directe DIBAL-reductie leverde immers matige rendementen en complexe mengsels. Wittigreactie op het aldehyde met het fosfoniumbromide **III.25** resulteerde in uitsluitend het E-alkeen **III.32**. Hierbij werd eveneens de vorming van het C20-epimeer vastgesteld. De reden hiervoor kan waarschijnlijk gevonden worden in de isomerisatie van het aldehyde in het basisch midden.

Hydrogenatie van de gevormde C-C dubbele binding leidde tot de besproken acetaal-alcohol **III.33** waarop we de Fujioka-Kitareactie kunnen uittesten. Hiervoor werden zes equivalenten 2,4,6-collidine en vier equivalenten triëthylsilyltrifluoromethaansulfonaat (TESOTf) gebruikt. De bekomen resultaten beantwoorden volledig aan de verwachtingen. Met een bijna kwantitatief resultaat bekwamen we het aldehyde **III.34** waarbij de configuratie aan C14 ongewijzigd bleef en de alcohol werd beschermd als triëthylsilylether.



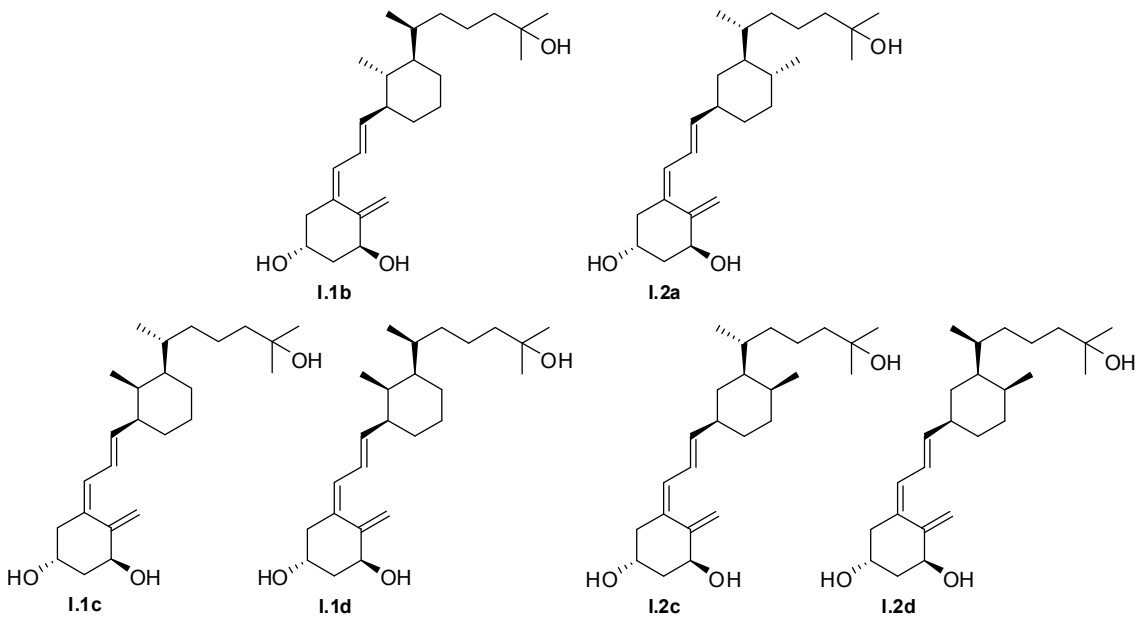
Schema III. 11

Vanwege de instabiele aard van het bekomen aldehyde **III.34** werd dit meteen onderworpen aan de Horner-Wittigolefinatie met het voorhanden A-ring fosfineoxide. In tegenstelling tot voorgaand werk, [31] waarbij de tertiaire alcohol niet werd beschermd, kunnen we het aantal equivalenten van dit duur fosfineoxide terugdringen van 6,5 naar 2,2 (zie Schema III.12). Ook het rendement, na volledige ontscherming van de alcoholen, werd opgetrokken van ca. 40% naar 77%. Deze sequentie voldeed aan alle verwachtingen en leidde tot de vorming van het tweede analoog **I.1b**.



Schema III. 12

Op identieke wijze werden ook de analogen **I.1c**, **I.2a**, **I.2c** en **I.2d** gesynthetiseerd (zie Figuur III.1). De rendementen zijn voor elk van die syntheses zeer gelijkaardig. Het hoogste koppelingrendement van de laatste stap werd behaald voor analoog **I.2a**, nl. 84%. Samen met de voorgaande synthese van **I.1b** en **I.1d** beschikken we over zes van de acht beoogde analogen. Enkel **I.1a** en **I.2b** vergen een andere sequentie vanwege de selectiviteit in de methylering van de bouwstenen **II.36** en **II.37** (zie Schema III.3).



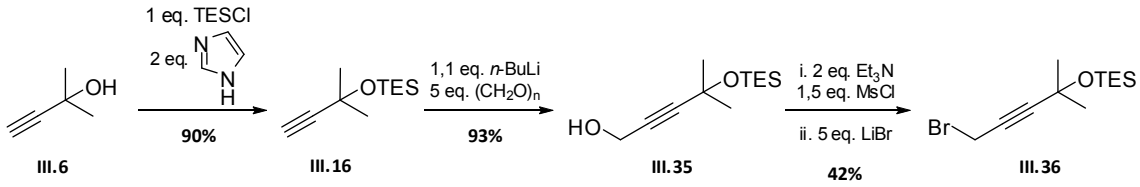
Figuur III. 1

III.4 Synthese van de analogen I.1a en I.2b

Zoals eerder vermeld planden we de synthese van de analogen **I.1a** en **I.2b** via de omgekeerde alkylatie van de esters **II.36** en **II.37**. Deze strategie staat ook weergegeven in Schema III.4, reactie (d). Op deze wijze kunnen we de ongunstige isomerenverhouding omzeilen.

De nieuw benodigde zijketenprecursor vormde een eerste uitdaging. De keuze viel vooreerst op het propargylische zijketenbromide omdat we via dergelijke routes de mogelijkheid krijgen snel extra analogen aan te maken, zoals alkynvarianten. Deze zijketenvarianten kunnen op hun beurt eventueel interessante informatie opleveren. Die keuze kost ons één extra reactiestap, nl. een katalytische hydrogenatie.

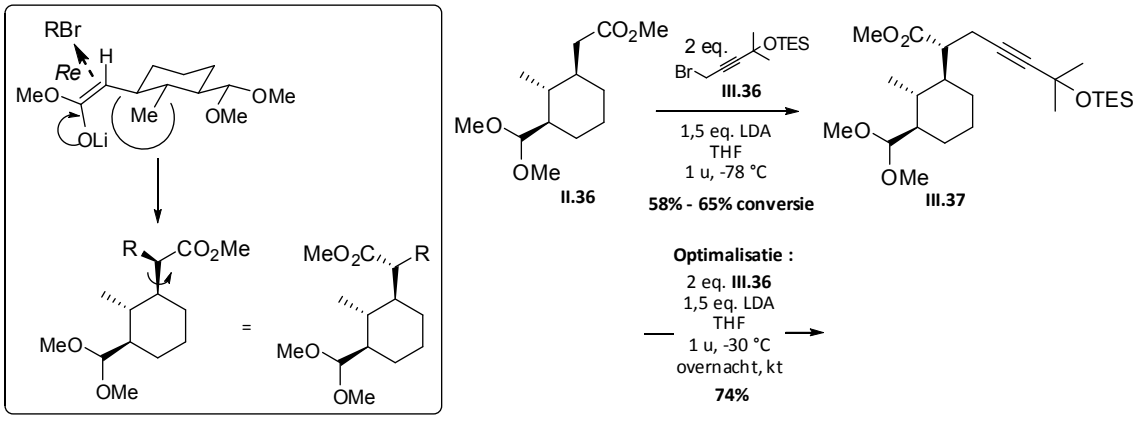
We startten de synthese terug met de 'groene' silylering van de alcohol **III.6** (zie Schema III.13). Via deprotonatie en aanval op formaldehyde werd de primaire alcohol **III.35** bekomen. Na mesyleren en toevoegen van lithiumbromide resulteerde de sequentie in het bromide **III.36**.[60]



III.6 III.16 III.35 III.36

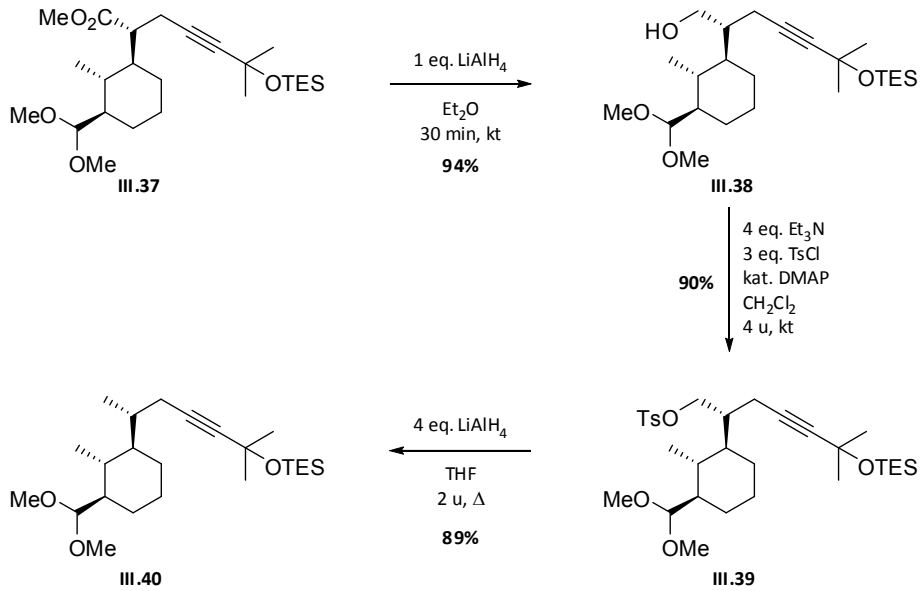
Schema III. 13

Het verkregen bromide werd daarop ingezet in de alkylering van de ester **II.36** (zie Schema III.14). Bij de klassieke alkyleringstemperatuur van -78 °C blijven we startproduct terugvinden. Opdrijven van de temperatuur en reactietijd volstaan om tot een aanvaardbaar rendement te komen van 74%. Bij de zuivering werd geen opmerkelijke hoeveelheid C20-epimeer teruggevonden.



Schema III. 14

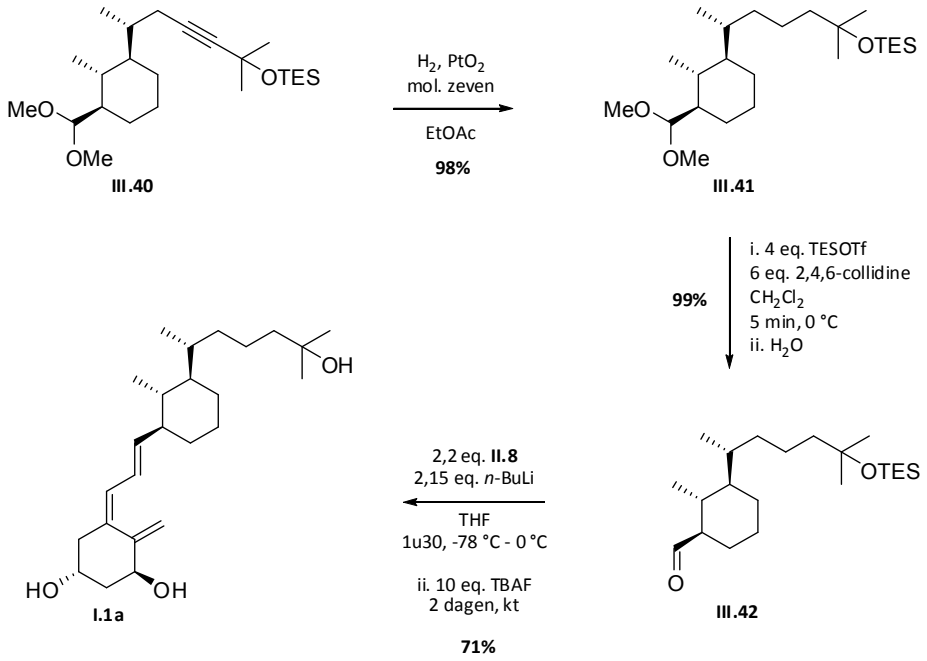
Het verdere verloop van de sequentie betreft de driestapstransformatie van de esterfunctie in de methylgroep. De ester **III.37** werd eerst onderworpen aan een lithiumaluminiumhydridereductie (zie Schema III.15). De bekomen primaire alcohol **III.38** werd na tosyleren verwijderd door middel van hydridesubstitutie met opnieuw lithiumaluminiumhydride. Op deze wijze bekomen we het product **III.40** met een rendement van 75%.



Schema III. 15

De sequentie werd voortgezet via de katalytische hydrogenatie van de C-C driedubbele binding tot de natuurlijke zijketenvariant **III.41** (zie Schema III.16). Voor de ontscherming van het dimethylacetaal deden we terug beroep op de zeer

milde Fujioka-Kitareactie, die ook hier perfect aansluit op onze wensen. Horner-Wittigolefinatie en TBAF ontscherming leidde tenslotte tot het analoog **I.1a**.

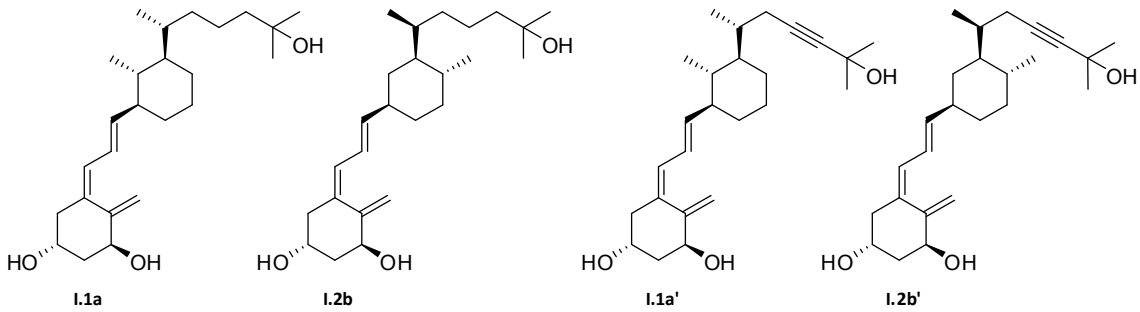


Schema III. 16

Op gelijkaardige wijze werd ook het laatste analoog **I.2b** gesynthetiseerd. Hierbij werd echter wel gebruik gemaakt van een *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) beschermde zijketen. Zoals eerder vermeld bleek de afsplitsing van de gehinderde TBDMS-groep problematisch te zijn. Slechts toevoegen van een zeer grote overmaat TBAF (50 equivalenten) en doorlopen van lange reactietijden kon het gewenste triol vrijstellen.

III.5 Synthese van twee zijketenvarianten I.1a' en I.2b'

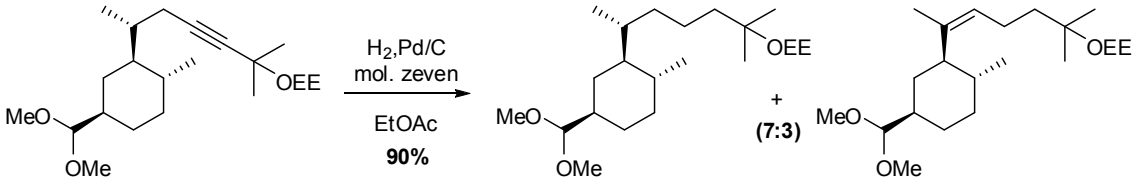
Het gebruik van het propargylische bromide **III.36** als zijketenprecursor liet ons toe om op zeer eenvoudige wijze twee zijketenvarianten van de analogen **I.1a** en **I.2b** aan te maken. Het weglaten van de hydrogenatie leverde ons zo uiteindelijk het analogenpaar **I.1a'** en **I.2b'** (zie Figuur III.2). Deze extra synthese voerden we enkel door voor deze twee analogen vanwege de voorspelde gunstige biologische activiteiten (zie Hoofdstuk 1).



Figuur III. 2

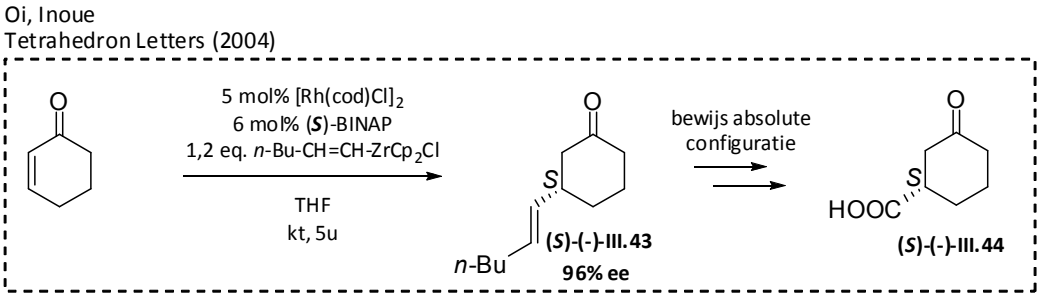
Nota – De katalytische hydrogenatie

Bij het gebruik van palladium als katalyserend metaal wordt vaak het voorkomen van de dubbele bindingsmigratie beschreven. Ook in deze sequentie leidde dit gebruik tot de vorming van een nevenproduct. In het intermediair gevormde alkeen migreert de dubbele binding met de vorming van het trigesubstitueerde product tot gevolg. Deze nevenreactie kan vermeden worden door de vervanging van palladium door rhodium of platina.



III.6 Bepaling van de absolute configuratie

Op verschillende stadia in dit onderzoek werd geprobeerd om de absolute configuratie van de gesynthetiseerde analogen te bewijzen. Voor alle analogen werd de absolute stereochemie bekomen tijdens de eerste reactie, de stereoselectieve 1,4-additie. Hiervoor werd gesteund op de publicatie van S. Oi en T. Inoue waarin de reactie werd beschreven voor de invoering van een hexenylketen op 2-cyclohexenon (zie Schema III.17).[48]

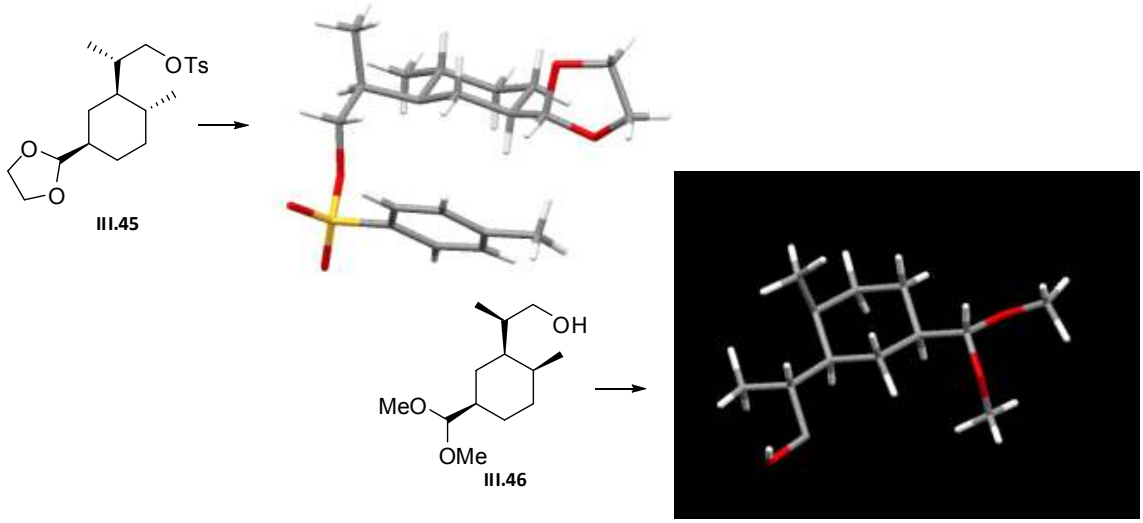


Schema III. 17

De bekomen enantioselectiviteit werd hierbij bewezen via chemische transformatie van de molecule **III.43** in het carbonzuur **III.44**. Correlatie van de bekomen molecule met het gekende **(S)-(-)-III.44** vormde het sluitend bewijs.

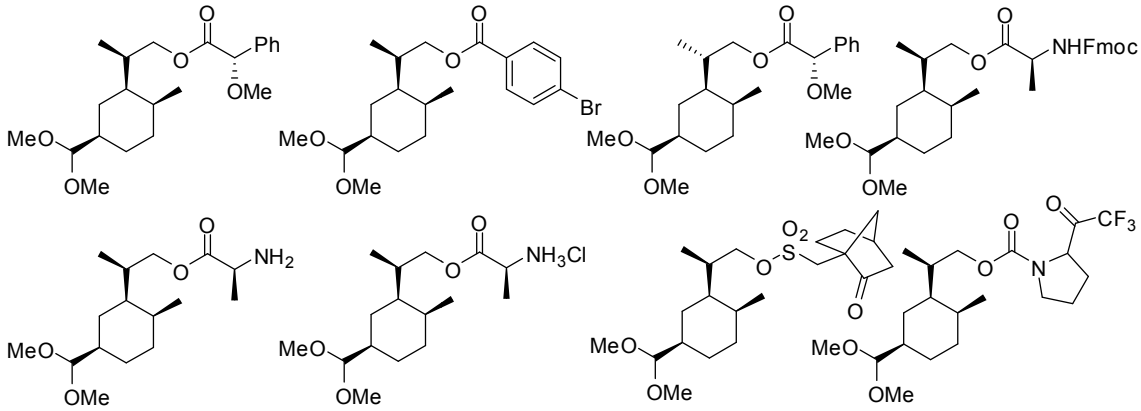
In het huidig doctoraatsonderzoek werd gebruik gemaakt van (*R*)-BINAP om de (*R*)-configuratie aan C14 te bekomen. Voor de C13-C20 gemethyleerde analogen **I.1** waarbij de 1,4-additie plaats vond op hetzelfde 2-cyclohexenon mogen we dus aannemen dat de bekomen producten **II.9** en **II.10** de (*R*)-configuratie bezitten. Deze veronderstelling gaat niet zomaar op voor de producten **II.6** en **II.7** waarbij de geconjugeerde additie werd uitgevoerd op 6-methyl-2-cyclohexenon.

Via X-straaldiffractie kan de absolute stereochemie van een product worden bepaald mits aanwezigheid van een zwaar atoom (zoals broom) of een chirale ligand met gekende stereochemie. In de uitgevoerde synthesen werden slechts twee kristallijne producten gesynthetiseerd waarvan hieronder de X-straalgegevens worden weergegeven (zie Figuur III.3). De synthese van **III.45** is analoog aan die van het tosylaat **III.3**, weergegeven in Schema III.2.



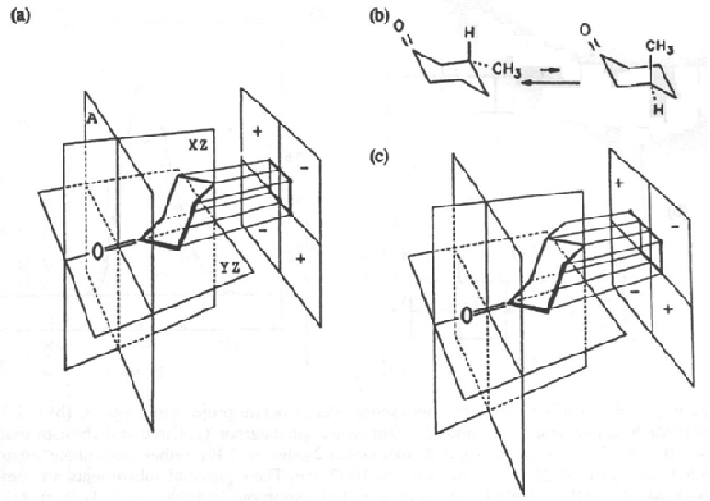
Figuur III. 3 X-straaldiffractie van de producten III.45 en III.46.

Uit deze metingen kan geen absolute stereochemische informatie worden gehaald. Toch vormden ze een duidelijke bevestiging van de via NMR bepaalde relatieve configuraties. Informatie over de absolute stereochemie kon enkel worden bekomen door aan deze producten een chirale entiteit of een zwaar atoom te bevestigen en zo opnieuw een kristallijn product te verkrijgen. In Figuur III.4 staan enkele van deze producten weergegeven. Geen enkel van de aangemaakte moleculen bleek echter kristallijn te zijn. Ook een laatste poging om enkele van de analogen te kristalliseren tot een éénkristal beef zonder succes.



Figuur III. 4

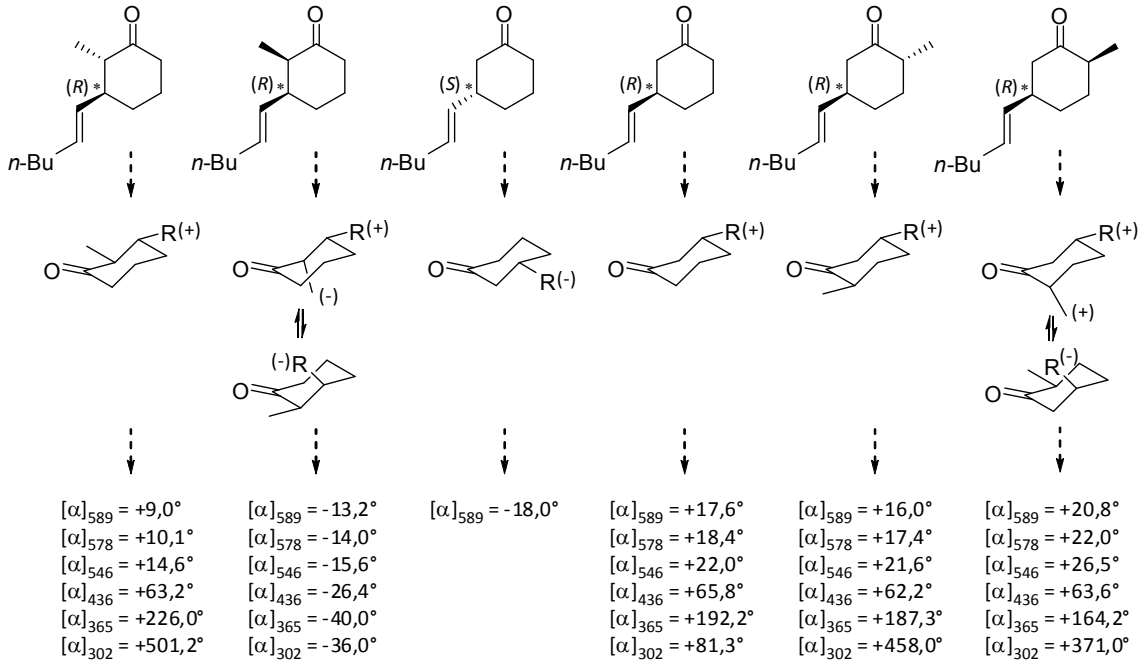
Een indirecte aanwijzing voor de bekomen stereochemie kon tenslotte afgeleid worden uit de optische rotatie van de bouwstenen **II.6-7** en **II.9-10**. Voor de carbonyl n→π* transitie kan het gemeten Cottoneffect immers in verband gebracht worden met de moleculaire structuur. In Figuur III.5 staat de daarbij gebruikte octantregel gevisualiseerd.



Figuur III. 5 Ocantregel

Bij deze semi-empirische regel wordt de ruimte rond de carbonylfunctie verdeeld in octanten. Afhankelijk van de ruimtelijke bezetting rond de carbonyl door de aanwezige substituenten kan een positief of negatief Cottoneffect worden verwacht. Hierbij oefenen de substituenten in het xz- en yz-vlak geen invloed uit en is de bijdrage belangrijker voor groepen die het dichtst bij de carbonyl staan.

In Figuur III.6 wordt deze regel uitgewerkt voor de ketonen **II.6-7**, **II.9-10**, **III.43** en **III.47**. Voor elk van deze moleculen wordt de meest stabiele stoelconformatie opgetekend. Voor elk van deze stoelconformaties bepaalden we conform de octantregel de voorspelling van het Cottoneffect ((+) of (-)). Elk van deze resultaten komen overeen met de omgemeten waarden.

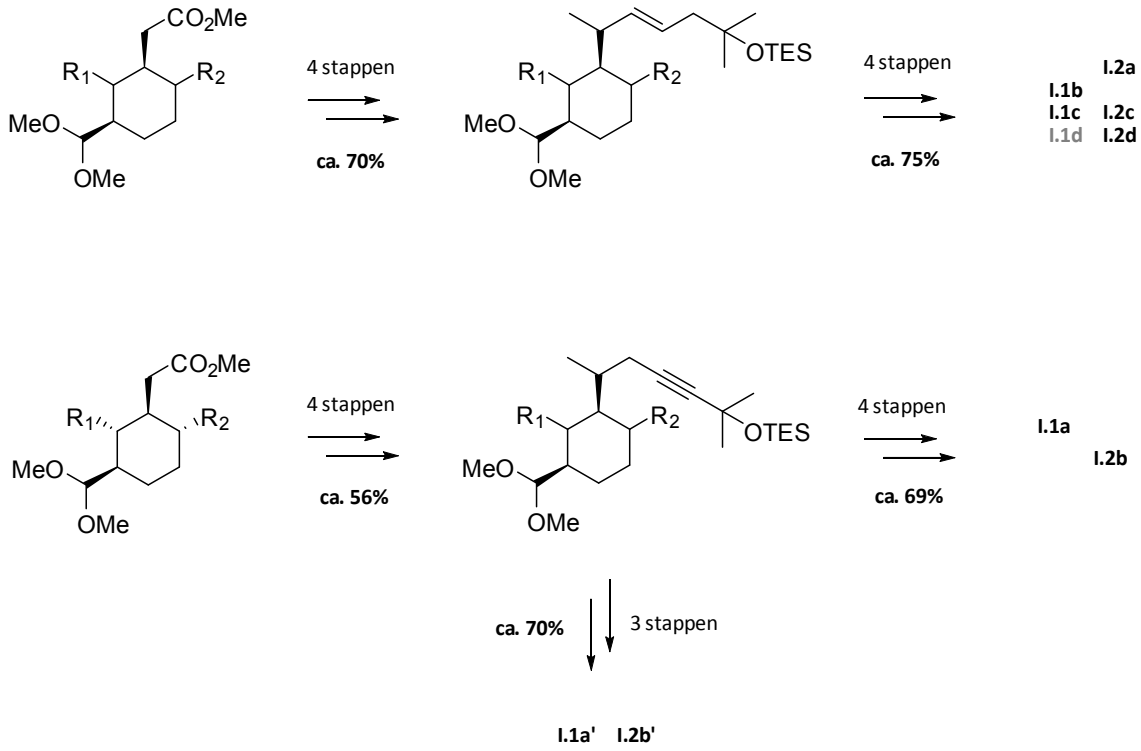


Figuur III. 6 Alle draaiingen werden opgenomen bij een concentratie van 10 mg/mL.

III.7 Conclusie

In dit hoofdstuk werd de synthese van de acht analogen **I.1** en **I.2** vervolledigd. Hierbij werden uiteindelijk twee verschillende methodes aangewend. Zo onderscheidden we voor zes analogen het gebruik van de Wittigkoppeling in de

zijketenaanhechting (zie Schema III.18). De analogen **I.1a** en **I.2b** werden daarentegen aangemaakt via alkylering met het propargylische bromide. Beide synthesen zijn opgebouwd uit acht reactiestappen, uitgezonderd voor de zijketenanalogen **I.1a'** en **I.2b'**.

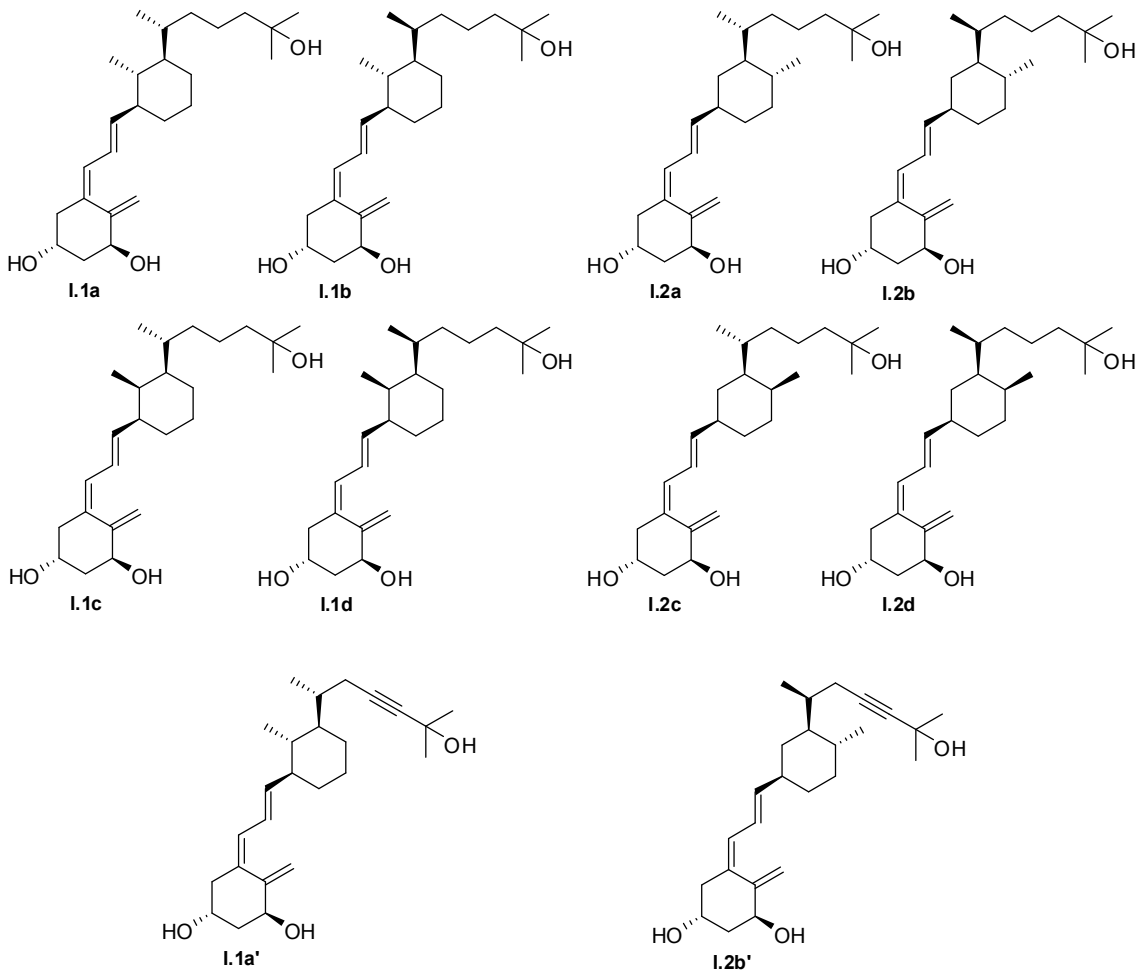


Schema III. 18 Synthese hoofdstuk 3

HOOFDSTUK 4

BIOLOGISCHE EVALUATIE

Niet alleen van de oorspronkelijk tot doel gestelde calcitriolanalogen **I.1a-d** en **I.2a-d** zullen we de biologische activiteiten kunnen opmeten en evalueren. De synthestrategie liet toe de gewijzigde en mogelijks interessante moleculen **I.1a'** en **I.2b'** aan te maken. De extra ruimtelijke beperking van de zijketen kan ons mogelijks meer informatie verschaffen betreffende de structuur-activiteitsrelatie van calcitriol met de vitamine D receptor (VDR).



Figuur IV. 1

Door de vlotte samenwerking met de afdeling 'Experimentele Geneeskunde – Endocrinologie (Legendo)' aan de Katholieke Universiteit van Leuven, kunnen we voor deze analogen enkele biologische parameters laten bepalen. Deze omvatten:

- ***In vitro***: bindingsactiviteit voor de nucleaire vitamine D receptor(*n*-VDR)
- ***In vitro***: remmende werking op de celproliferatie bij een MCF-7 bortskankercellijn
- ***In vitro***: inducerende werking op de celdifferentiatie bij een HL-60 kankercellijn (leukemie) – Omwille van tijdsgebrek kunnen de resultaten van deze test nog niet worden opgenomen in dit proefschrift.
- ***In vivo***: klassieke calcemische werking bij muizen.

Hieronder worden elk van deze testen kort toegelicht.

IV.1 Biologische testen

BINDINGSACTIVITEIT MET DE *n*-VDR EN DBP

Deze test geeft een idee over de sterkte waarmee het analoog, ondanks de grote structuurveranderingen, nog kan binden met de receptor. Deze affiniteit definieert men ten opzichte van calcitriol zelf en wordt dan ook bepaald via een competitie-experiment. Hiervoor laat men radioactief gemerkt calcitriol, ^{3}[H]-1α,25-$(OH)_2$-D_3, complexeren met de *n*-VDR (bekomen uit darmweefsel van een varken) en voegt men daarna een bepaalde concentratie van het analoog toe. De relatieve affiniteit wordt berekend uit de concentratie analoog, die nodig is om 50% van het radioactieve calcitriol te verdringen uit de *n*-VDR, vergeleken met de daartoe benodigde concentratie van het natuurlijke hormoon. Op een gelijkaardige manier wordt ook de bindingsaffiniteit voor het vitamine D bindingsproteïne DBP bepaald.

MCF-7 PROLIFERATIE TEST

De mate waarin de analogen in staat zijn de celproliferatie te blokkeren, volgt uit de *in vitro* testen met de borstkankercellijn MCF-7. De omvang waarin die

malingante cellen woekeren, wordt gelinkt aan de incorporatie van radioactief gemerkt [methyl-^{3}H]-thymidine (één van de vier bouwsteennucleotiden, nodig voor de aanmaak van DNA tijdens de celdeling). Hiervoor voegt men de radioactieve stof toe aan MCF-7 cellen die gedurende 3 dagen werden geïncubeerd met een welbepaalde concentratie van het analoog (of calcitriol). Door, na incuberen (4 uur) en wassen, de radioactiviteit van de onderworpen cellijn te meten, krijgen we een beeld van de proliferatiesnelheid bij die welbepaalde analoogconcentratie.

Naar analogie met de bindingsaffiniteit voor de *n*-VDR, wordt de relatieve activiteit van het analoog berekend uit de concentratie waarbij de thymidine incorporatie met 50% is teruggevallen, vergeleken met de daartoe benodigde concentratie aan natuurlijk calcitriol. Een informatiever beeld komt voort uit de grafieken waarbij de thymidine incorporatie wordt uitgezet in functie van de aangewende concentratie aan analoog of calcitriol (zie verder).

HL-60 DIFFERENTIATIE TEST

Naast de anti-proliferatieve karakteristieken van de analogen, zijn we geïnteresseerd in de eventuele mogelijkheid tot stimulatie van de celdifferentiatie (of ontwikkeling van de cel). De combinatie van beiden vormt immers de ideale cocktail in de bestrijding van de diverse hyperproliferatie ziektes (kanker, psoriasis, etc.).

Ter bepaling van deze stimulerende werking, maakt men gebruik van een HL-60 cellijn (Human promyelocytic Leukemia). Dit is een leukemie celcultuur waarbij de ontwikkeling van stamcellen tot granulocyten (soort witte bloedcellen) is stilgevallen op het stadium van de promyelocyten. Calcitriol en hopelijk ook enkele van de analogen zijn in staat deze onrijpe cellen te laten differentiëren tot volwassen witte bloedcellen.

De test bestaat erin deze cellen vier dagen te incuberen in de aanwezigheid van een welbepaalde concentratie aan het analoog (of calcitriol). Na wassen, wordt de celcultuur onderworpen aan de NBT-test (Nitro Blauw Tetrazolium) waarbij de gedifferentieerde cellen blauw kleuren. Deze blauwe cellen worden geteld door middel van een Bürkerkamer en uitgedrukt ten opzichte van het totaal aantal getelde cellen. Zoals hierboven wordt ook dit experiment uitgevoerd bij verschillende concentraties en worden deze waarden uitgezet in een grafiek (gedifferentieerde cellen (%) t.o.v. de concentratie). De uiteindelijke activiteit van het geteste analoog wordt gedefinieerd als de concentratie aan analoog waarbij

50% van de cellen is gedifferentieerd, ten opzichte van de daartoe benodigde concentratie aan 1,25-$(OH)_2$-D_3.

CALCEMISCHE WERKING

Zoals reeds eerder vermeld, wil men analogen creëren die zeer goed scoren op de drie voorgaande testen, maar de klassieke calcemische werking ontbreken. Hiervoor dienen we de analogen ook op deze laatste eigenschap te kunnen evalueren.

Hiervoor worden muizen gedurende zeven opeenvolgende dagen onderhuids ingespoten met een welbepaalde concentratie analoog (bv. 0,1; 1 en 10 µg/kg/dag – opgelost in arachideolie (vetoplosbaar vitamine)). De calciumconcentratie in het serum en de urine wordt gebruikt als parameter van de calcemische activiteit. Deze wordt opnieuw procentueel uitgedrukt ten opzichte van calcitriol. Ook wordt de botdensiteit van het femur (dijbeen) bepaald. Deze waarde kan een mogelijke toepassing in de behandeling van bijvoorbeeld osteoporose aan het licht brengen.

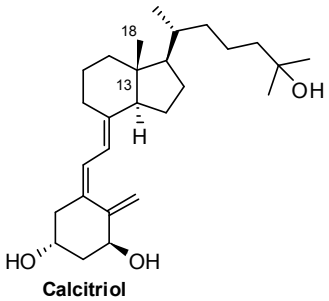
IV.2 Biologische resultaten

Om de impact van de ruimtelijke oriëntatie van de zijketen te evalueren, dienen we de biologische resultaten te vergelijken binnen de analogenreeksen **I.1** en **I.2**.

In Tabel IV.1 worden de resultaten van de eerste drie tests, bekomen zoals hierboven beschreven, weergegeven voor de acht analogen **I.1a-d** en **I.2a-d**. De gevonden waarden beantwoorden volkomen aan onze verwachtingen. De analogen waarbij de zijketen opwaarts georiënteerd staat, gedragen zich immers helemaal anders dan de overige leden, binnen diezelfde reeks. Zo vertonen enkel de moleculen **I.1a** en **I.2b** een anti-proliferatieve eigenschap gelijkwaardig aan die van calcitriol zelf.

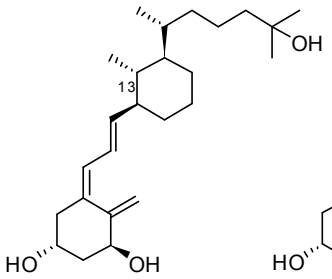
Tabel IV. 1 Deze tabel geeft de resultaten weer voor de VDR- en DBP-bindgsaffiniteiten en de anti-proliferatieve eigenschap op borstkaknercellen (MCF-7). Daarnaast wordt voor elk analoog ook het berekende bolprocent weergegeven (cf. zijketenbezetting van het relatief actief volume).

	calcitriol	I.1a	I.1b	I.1c	I.1d	I.2a	I.2b	I.2c	I.2d
VDR	100	**35**	0	3	0,3	0	2	0,3	0
DBP	100	3	4	2	0	0	2	0	0
MCF-7	100	**90**	0	9	4	0,3	**90**	3	0
Bol%	-	**66**	1	10	3	2	**67**	5	9

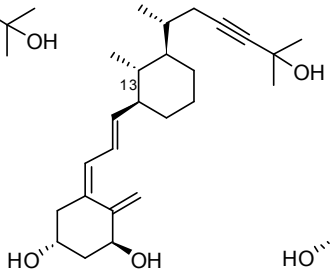


Calcitriol

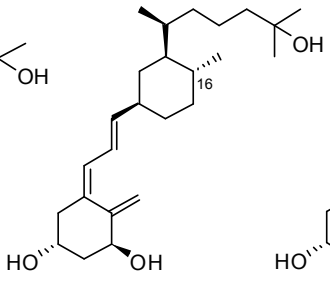
	calcitriol	I.1a	I.1a'	I.2b	I.2b'
VDR	100	**35**	**7**	2	0,5
DBP	100	3	0	2	0
MCF-7	100	**90**	**30**	**90**	**13**



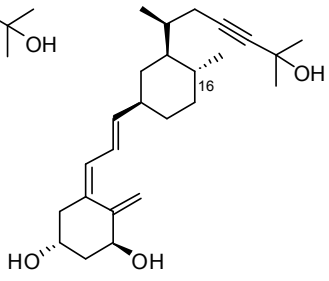
I.1a



I.1a'



I.2b



I.2b'

In de aansluitende tabel wordt ook de uitkomst voor de zijketenvarianten **I.1a'** en **I.2b'** weergegeven. De aangebrachte verstarring geeft een afzwakking van de biologische activiteit tot gevolg.

De vergelijking van de VDR-bindingsaffiniteit voor de twee meest actieve analogen leert ons nog een andere interessante vaststelling. De analogen **I.1a** en **I.1a'** worden immers gekenmerkt door een opmerkelijk hogere bindingscapaciteit dan hun C16-varianten **I.2b** en **I.2b'**. Dit kan mogelijks verklaard worden door de aanwezigheid van de 'natuurlijke' C13-bezetting van de methylgroep Me18 in **I.1a** en **I.1a'**. Uit dit onderzoek blijkt verder dat er geen verband is tussen de bindings-affiniteit voor de VDR en de anti-proliferatieve activiteit van de analogen.

Dezelfde resultaten voor de VDR- en MCF-7-testen worden in Figuur IV.2 en IV.3 grafisch weergegeven waardoor een vaak ruimer inzicht kan worden verkregen. Voor de eenvoud werden de twee analogenreeksen **I.1** en **I.2** afzonderlijk bekeken.

In de eerste twee grafieken wordt de relatieve binding aan de VDR uitgezet ten opzichte van de gebruikte concentratie aan analoog of calcitriol. Nog duidelijker dan in bovenstaande tabel gedragen de analogen **I.1a** en **I.2b** zich opmerkelijk anders dan de overige analogen. Hun biologische eigenschappen leunen sterken aan bij die van calcitriol.

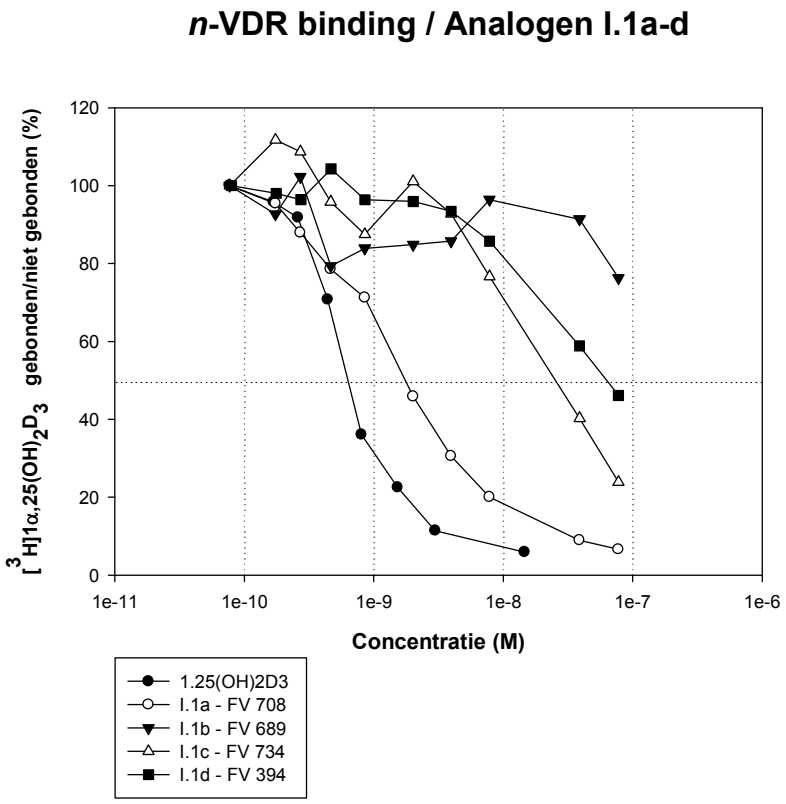
In Figuur IV.3 wordt de afname van de [^{3}H]-thymidine incorporatie uitgezet in functie van de toegediende concentratie aan analoog of calcitriol. Hieruit valt duidelijk waar te nemen dat de analogen **I.1a** en **I.2b** inderdaad actiever zijn dan de andere overige zes. Ze evenaren beiden de anti-proliferatieve eigenschap van calcitriol. Deze eigenschap komt opnieuw voortreffelijk overeen met de vooropgestelde hypothese (zie Hoofdstuk 1).

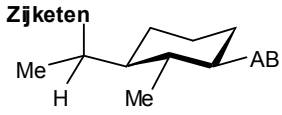
De gesynthetiseerde analogen werden niet onderworpen aan de HL-60 tests. Niet alleen zijn deze proeven tijdrovend, ook leert de ervaring dat ze de MCF-7-test bevestigen.

We zijn daarentegen wel geïnteresseerd in de calcemische werking van de analogen. Deze kan bepaald worden door middel van een *in vivo* test op muizen. Om het gebruik van deze proefdieren tot een minimum te beperken, worden enkel de meest anti-proliferatieve analogen **I.1a** en **I.2b** getest. Niettegenstaande de behouden anti-proliferatieve activiteit vertonen deze analogen een drastische verlaging van de calcemische werking.

Tabel IV. 2

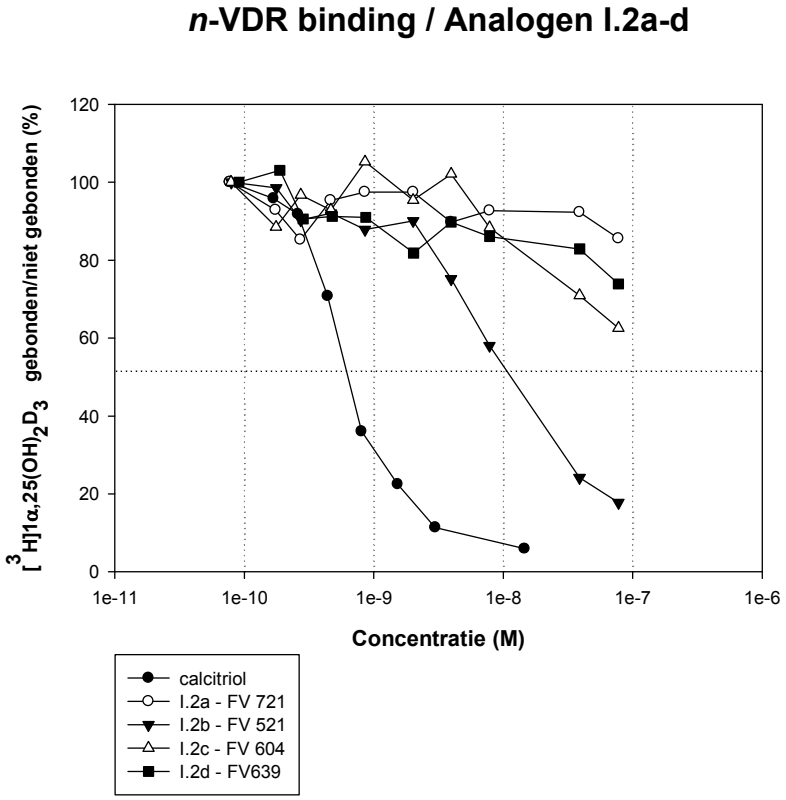
muis	calcitriol	I.1a	I.2b
MCF-7	100	90	90
Ca serum	100	**0,5**	**<2**
Ca urine	100	**1**	**<2**

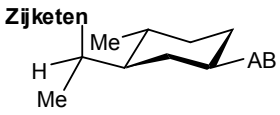




I.1a

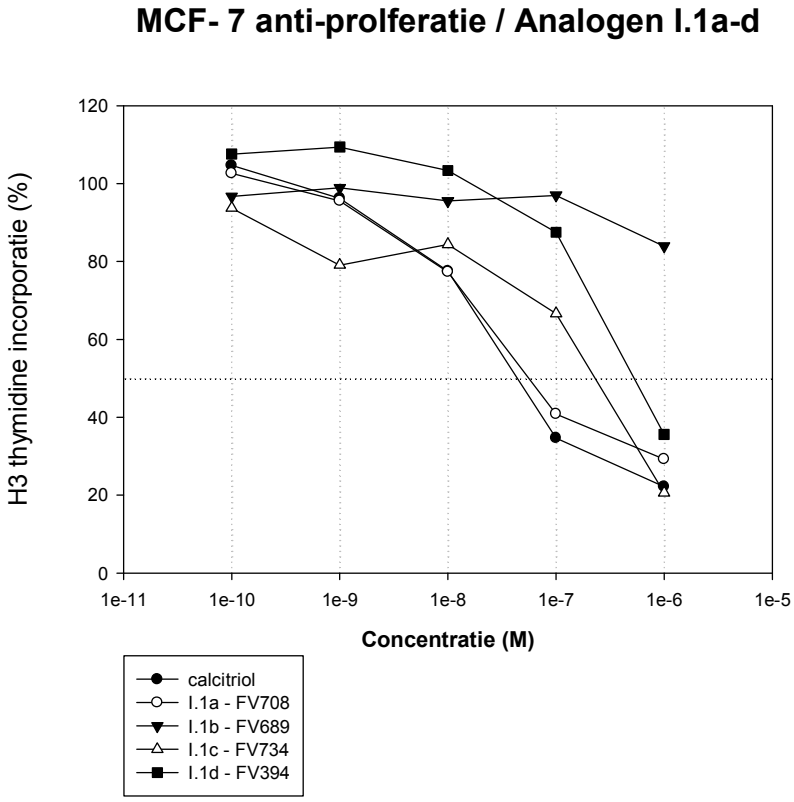
Analoog	Bol%
I.1a	**66,1**
I.1b	1,3
I.1c	9,6
I.1d	2,7
I.2a	1,5
I.2b	**66,7**
I.2c	5,4
I.2d	8,7





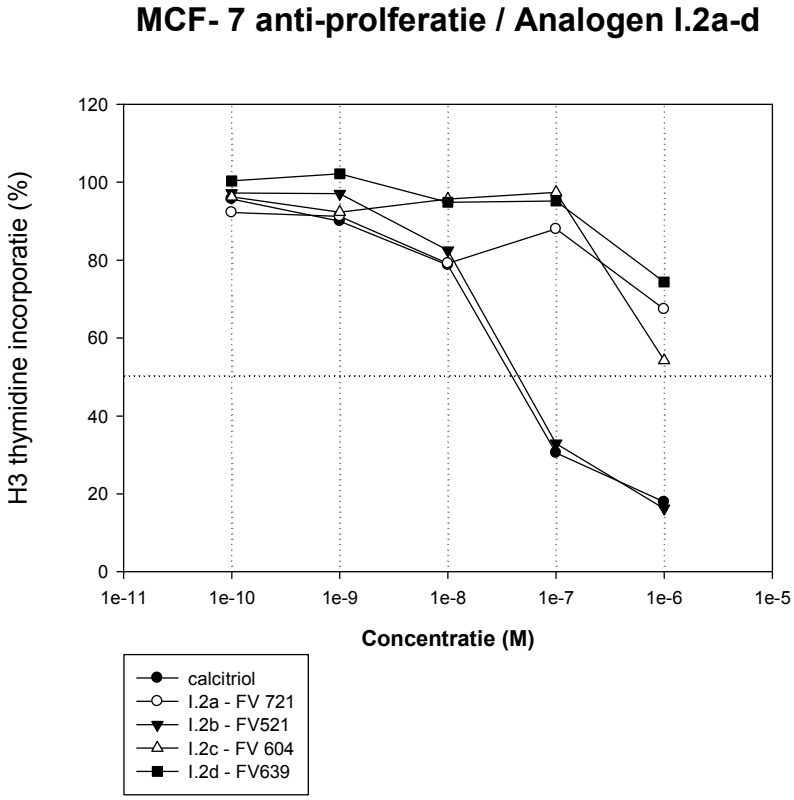
I.2b

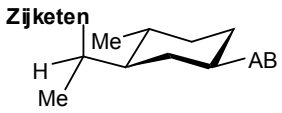
Figuur IV. 2



I.1a

Analoog	Bol%
I.1a	**66,1**
I.1b	1,3
I.1c	9,6
I.1d	2,7
I.2a	1,5
I.2b	**66,7**
I.2c	5,4
I.2d	8,7



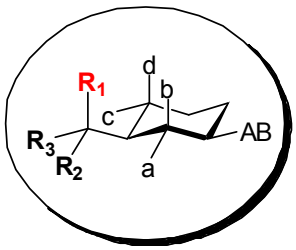


I.2b

Figuur IV. 3

IV.3 Conclusie

In dit afsluitend hoofdstuk werden de gesynthetiseerde analogen onderworpen aan enkele biologische testen. Hierbij werd de invloed van de opgedrongen zijketenoriëntatie R_x op de biologische activiteit nagegaan.



R_1, R_2 en R_3 zijn Zijketen, Me of H.

	a	b	c	d
20S	**I.1a** R_1	**I.1c** R_3	**I.2a** R_2	**I.2c** R_3
20S	**I.1b** R_3	**I.1d** R_2	**I.2b** R_1	**I.2d** R_2
a			**I.3a** R_1	**I.3c** R_3
b			**I.3b** R_2	

	Rx	VDR	MCF-7	Ca serum
calcitriol	-	100	100	100
I.1a	**R1**	**35**	**90**	**0,5**
I.1b	R3	0	0	-
I.1c	R3	3	9	-
I.1d	R2	0,3	4	-
I.2a	R2	0	0	-
I.2b	**R1**	**2**	**90**	**<2**
I.2c	R3	0,3	3	-
I.2d	R2	0	0	-
I.3a	**R1**	**20**	**200**	**4**
I.3b	R2	2	30	-
I.3c	R3	2	70	-

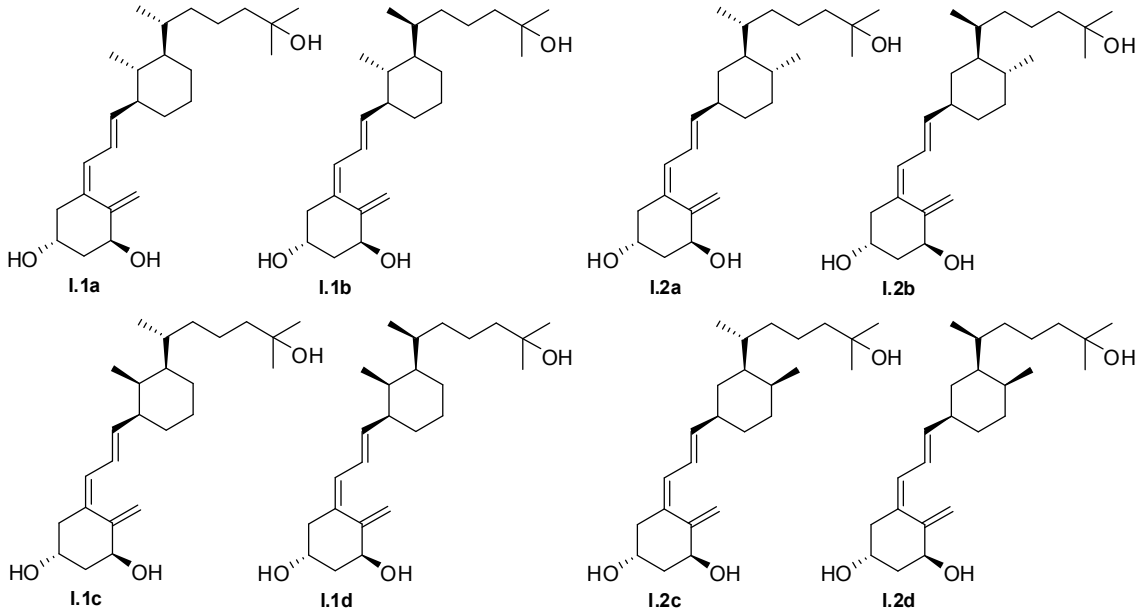
Er werd in hoofdstuk 1 vooropgesteld dat enkel de opwaartse zijketenoriëntatie R_1 een gunstig activiteitenpatroon zou veroorzaken. Net zoals dat voor de drie analogen **I.3** het geval bleek te zijn. Ook voor de twee reeksen **I.1** en **I.2** werd nu eenzelfde trend vastgesteld. Enkel de analogen waarbij de zijketenoriëntatie R_1 wordt waargenomen, vertonen in vergelijking met calcitriol een behoud van de anti-proliferatieve (en waarschijnlijk ook de prodifferentiërende-) activiteit, maar een sterke afname van de calcemische werking.

Deze opsplitsing in activiteiten blijkt dus sterk afhankelijk van de oriëntatie van de zijketen. Daarnaast is gebleken dat de “natuurlijke” C13-positie van de methylgroep Me18 een gunstig effect zou kunnen hebben op de bindingsaffiniteit voor de VDR.

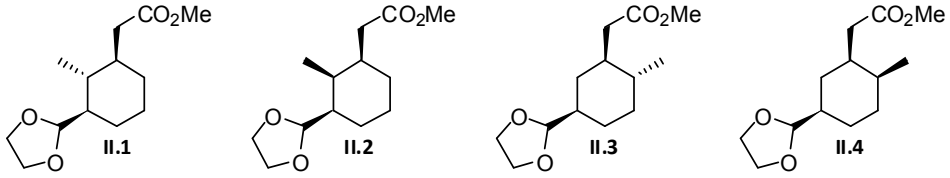
HOOFDSTUK 5

BESLUIT

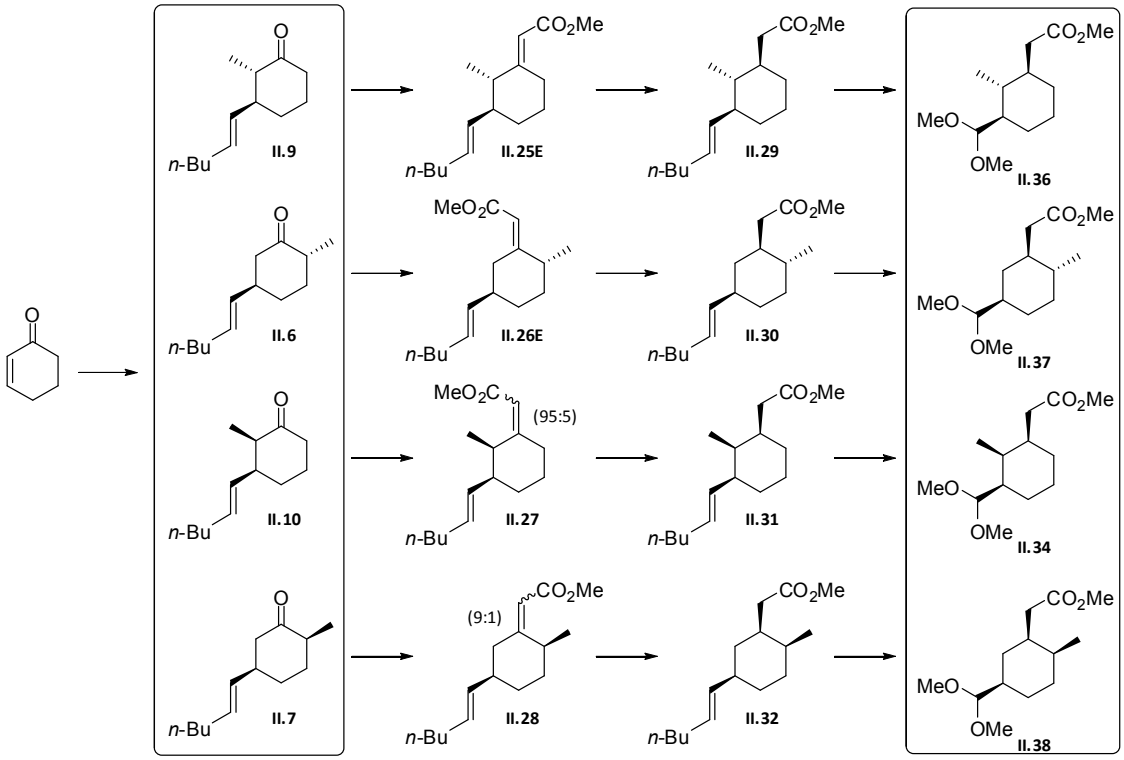
In dit doctoraatsonderzoek werd een bijdrage geleverd aan de zoektocht naar analogen van calcitriol met een scheiding in de biologische activiteiten. Hiervoor werden acht analogen (**I.1a-d** en **I.2a-d**) voorgesteld waarbij het natuurlijke hydrindaanskelet (CD-ring) werd vervangen door een zesring (D-ring). Door de aanwezigheid van twee methylgroepen kunnen hierbij immers welbepaalde oriëntaties aan de zijketen worden opgelegd. Uit voorgaand onderzoek is namelijk gebleken dat de oriëntatie van de zijketen een sterke invloed heeft op de uiteindelijke biologische activiteit van het analoog. Dit inzicht trachten we hier beter te verstaan door middel van de ontwikkeling van analogen met een opgedrongen zijketenoriëntatie.



Bij de stereoselectieve synthese van deze acht analogen werd gestart met de ontwikkeling van vier enantiomeer zuivere bouwstenen **II.1-4**. Hiervoor werd een sequentie op punt gesteld waarbij vertrokken wordt van eenvoudige cyclo-



hexenonen. Door het gebruik van een rhodiumgekatalyseerde 1,4-additie kon de noodzakelijke enantioselectiviteit worden bekomen. De verdere uitwerking van deze strategie was echter niet zonder problemen. Vooral de synthese van de C13-gemethyleerde bouwstenen bleef lang problematisch. Ook de invoering van de verdere stereocentra en de daarbij gewenste selectiviteit eisten een intense zoektocht. Uiteindelijk werd een efficiënte en betrouwbare sequentie gevonden waarbij de vier cyclohexaanbouwstukken werden bekomen met vrij goede totaalrendementen.

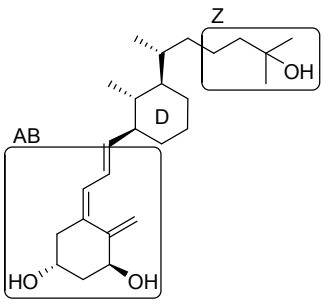


In een verder stadium werd de zijketen aan deze moleculen **II.34**, **II.36**, **II.37** en **II.38** gehecht. Hierbij werden verschillende procedures uitgetest waarna de Wittigkoppeling de beste resultaten bleek op te leveren. Bij het op punt stellen van deze sequentie hebben we met vrucht gebruik kunnen maken van de recent ontwikkelde Fujioka-Kitareactie.

Als gevolg van de hoge stereoselectiviteit bij de methylering van de esters **II.34**, **II.36**, **II.37** en **II.38** dienden we voor de analogen **I.1a** en **I.2b** een andere

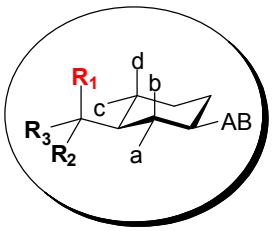
synthesesequentie te ontwikkelen. Hierbij werd gekozen voor de directe aanhechting van de zijketen op de ester, waarna deze laatste wordt omgezet tot de gewenste methylgroep. Deze methodiek leverde ons met evenveel stappen en gelijkaardige rendementen de overige twee analogen. Vanwege de hierbij ontwikkelde alkyn-intermediairen en het voorkomen van deze functionaliteit in enkele actieve calcitriolanalogen, leek het ons interessant de synthese vroeger af te breken en zo de alkynvarianten **I.1a'** en **I.2b'** aan te maken.

De tien analogen werd onderworpen aan verscheidene biologische tests. Hierbij werd de bindingsaffiniteit voor de VDR en DBP, de anti-proliferatieve activiteit en de calcemische werking bepaald. De resultaten van deze studie zijn zeer zijn volledig in overeenstemming met de voorgestelde hypothese. Immers, enkel de analogen **I.1a** en **I.2b**, waarbij de zijketen de deelruimte R_1 bezet, vertonen noemenswaardige activiteiten. Naast het behoud van de anti-proliferatieve werking resulteren ze in een sterke afname van de calcemische functie.



I.1a

	a	b	c	d
20S	**I.1a** R_1	**I.1c** R_3	**I.2a** R_2	**I.2c** R_3
20S	**I.1b** R_3	**I.1d** R_2	**I.2b** R_1	**I.2d** R_2
a			**I.3a** R_1	**I.3c** R_3
b			**I.3b** R_2	



R_1, R_2 en R_3 zijn Zijketen, Me of H.

HOOFDSTUK 6

EXPERIMENTEEL GEDEELTE

VI.1 Algemeen

Het herhalen van de hieronder beschreven experimenten vereist de kennis van enkele basiscondities. Tenzij anders vermeld werden de reacties uitgevoerd onder magnetisch roeren in vooraf gedroogd glaswerk, onder argonatmosfeer. Vloeibare reagentia werden getransfereerd met spuiten of dubbelpuntige naalden, welke voor gebruik gedroogd werden en/of voorgespoeld met droog solvent. Vaste stoffen werden rechtstreeks afgewogen in de reactiekolf en uitzonderlijk ook op weegpapier en -schuitjes.

VI.1.1 Solventen

Alle solventen waren van HPLC kwaliteit en droog. Tetrahydrofuran en Et_2O werden oorspronkelijk gedroogd door distillatie vanuit natrium/benzofenon. De ernstige risico's van deze droogprocedure leidden ons tot de aankoop van gedroogde solventen (< 50 ppm water), bewaard op moleculaire zeven (4Å). Een arbitraire opvolging van de droogcapaciteit van de moleculaire zeven verzekerde ons van een aanvaardbare waterconcentratie (21,05 tot 44,95 ppm). Droogprocedures met CaH_2 en Mg als droogmiddel werden wel nog gehanteerd. Een samenvatting wordt hieronder weergegeven.

Tetrahydrofuran Et_2O DMSO	Aangekocht op moleculaire zeven (4Å)
CH_2Cl_2 Et_3N *i*-Pr_2NH	Gedistilleerd – CaH_2
MeOH	Gedistilleerd – Mg/I_2

VI.1.2 Reagentia

Reagentia werden aangekocht met zuiverheden groter dan 97%. De gebruikte transitiemetaalcomplexen werden aangekocht bij Strem Chemicals en Sigma-Aldrich. Lucht- en vochtgevoelige reagentia werden vanwege hun bestendiger septum aangekocht bij Acros.

VI.1.3 Gassen

Argon werd steeds gebruikt als inerte atmosfeer. Stikstof als draaggas bij de formaldehyde generatie. Deze laatste werd juist voor gebruik doorheen een *oxy-trap* (Alltech) en een droogkolom (Alltech, gevuld met moleculaire zeven en $CoSO_4$) geleid.

VI.1.4 Zuivering

De reacties werden gevolgd via dunnelaagchromatografie (TLC). De aangekochte platen hebben de volgende specificaties : SIL G-25 UV_{254} pre-coated silicagel plates (dikte 0,25 mm). Het chromatogram werd voor UV-absorberende producten verkregen onder UV-C lamp (254 nm). Onderdompelen van het plaatje in één van volgende ontwikkelaars en daaropvolgend verhitten, liet ons toe het chromatogram te ontwikkelen (ook voor niet UV-absorberende producten).

ONTWIKKELINGVLOEISTOF	RECEPT	KENMERKEN
Kaliumpermanganaat	3 g $KMnO_4$ 20 g K_2CO_3 5 mL 5% NaOH (H_2O) 300 mL H_2O	Ontkleuring (geel) bij oxideerbare producten
Ammonium Molybdaat	15 g $(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_2O$ 0,6 g $Ce(SO_4)_2$ 15 mL H_2SO_4 250 mL EtOH	Zeer algemeen reagens (blauwe spots)
Anisaldehyde	15 g anisaldehyde 2,5 mL H_2SO_4 250 mL EtOH	Divers gekleurde spots (makkelijke herkenning product)

Een eerste zuivering werd uitgevoerd aan de hand van kolomchromatografie met *normal phase* silicagel (Biosolve, 60 Å, 0,063-0,200 mm). Hiervoor werd 30 tot 50 g silicagel gebruikt per gram te scheiden mengsel. Moeilijk oplosbare producten werden vooraf afgezet op silicagel. Hiervoor werd per gram te scheiden mengsel, 5 g silica toegevoegd samen met CH_2Cl_2 en dit alles geconcentreerd onder verminderde druk (spatbol). Het bekomen droge silica/product-mengsel werd vervolgens op de kolom uitgegoten.

Indien verdere scheiding verreist was, werden de bekomen mengfracties onderworpen aan hogedruk-vloeistofchromatografie (HPLC). Dit voor zeer kleine hoeveelheden (15 mg inspuiting) op een Phenomenex (Luna, 100 Å, 250x10 mm), voor kleine hoeveelheden (100 mg inspuiting) op een Bio-Rad (Bio-Sil D90-10, 250x10 mm) en voor relatief grote hoeveelheden (1 à 2 g) op een Waters Delta Prep 4000 (Porasil, 125Å, 340x60 mm).

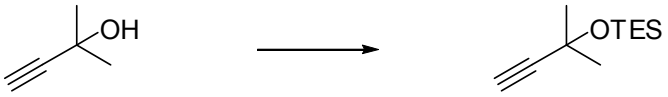
VI.1.5 Analysetechnieken

ANALYSE	TOESTEL	SPECIFICATIES	
Optische draaiing (OR)	Perkin Elmer 241 polarimeter	Bij 589 en 365 nm conc. 10 mg/ 1 mL $CHCl_3$	l = 1 dm $[\alpha]_{\lambda}^{20} = \frac{\alpha}{l.c}$
Smeltpunt (MP)	Electrothermal 9100		
UV-spectrum	Varian Cary 300 Bio UV-Vis	in MeOH, 2,5 mL cell	
Nucleaire magnetische resonantie (^{1}H-NMR en ^{13}C-NMR)	300 MHz (Bruker Ultrashield 300) 500 MHz (Bruker AN-500) Voor ^{13}C (75 en 125 MHz)	in $CDCl_3$ (99,8% d) t.o.v. δ = 7,26 ppm (H) en δ = 77,16 ppm (C) of C_6D_6 (99,6% d_6) t.o.v. δ = 7,16 ppm (H) en δ = 128,06 ppm (C)	ca. 5 mg – ^{1}H-NMR ca. 15 mg – ^{13}C-NMR (s) singlet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet. J(Hz)
Infraroodspectrum (IR)	Perkin Elmer 1000	op KBr-plaatje (KBr) of via *Horizontal Attenuated Total Reflection(HATR)*	Relatieve intensiteiten : (vs) zeer sterk, (s) sterk, (m) medium, (w) zwak. IR-waarde(cm^{-1})
Elektronimpact Massaspectrum (MS)	Hewlett-Packard 5898A	IE = 70eV	*particle beam*

VI.2 Experimenten

VI.2.1 Synthese van de zijketenfragmenten

'Groene' silylering van de tertiaire alcohol

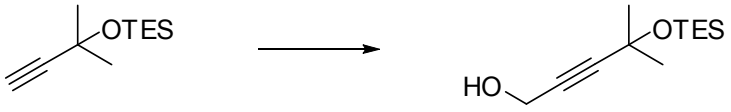


III.6 **III.16**

Procedure :

We voegen 2-methyl-3-butyn-2-ol (1 eq.), chlorotriethylsilaan (1 eq.) en imidazool (2 eq.) samen in een kolf en verwarmen dit alles tot 90 °C tot de drie componenten één smeltmassa vormen. Na vier uur roeren bij 90 °C laten we het reactiemengsel terug afkoelen en filtreren het af over een filter met celiet®. Het bekomen filtraat is het zuivere, gewenste product. Rendement **III.16** 90%.

Acetyleenadditie op formaldehyde



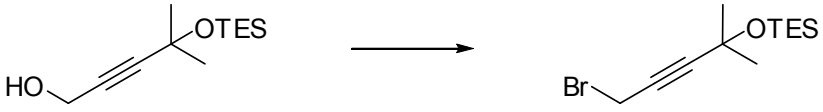
III.16 **III.35**

Procedure :

Aan een oplossing van het alkyn (1 eq.) in tetrahydrofuran (0,2 M) wordt bij -78 °C *n*-butyllithium (1,2 eq., 2,5 M in *n*-hexaan) toegedruppeld. Na een half uur roeren voegen we paraformaldehyde (5 eq.) toe aan het reactiemengsel. We halen de kolf uit het koelbad en roeren vervolgens nog een half uur bij 20 °C.

Na toevoegen van water extraheren we de waterige fase met *t*-butyl methyl ether en drogen de bekomen organische fasen met $MgSO_4$. Het bekomen product wordt opgezuiverd via kolomchromatografie (pentaan:Et_2O – 85:15). Rendement **III.35** 93%.

Transformeren van de alcohol in het bromide



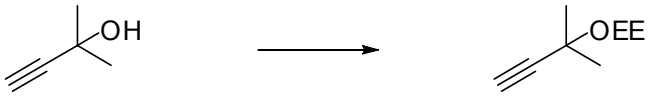
III.35 **III.36**

Procedure :

We lossen de alcohol op in CH_2Cl_2 en koelen deze tot -50 °C. Hieraan voegen we Et_3N (2 eq.) en methaansulfonylchloride (1,5 eq.) toe en roeren het bekomen mengsel gedurende twee uur bij -50 °C. Na daaropvolgende toevoeging van een oplossing van LiBr (5 eq.) in tetrahydrofuran (1,25 M) laten we de reactie overnacht roeren bij 20 °C.

Na toevoegen van water extraheren we de waterige fase met CH_2Cl_2 en drogen de bekomen organische fasen met $MgSO_4$. Na het verwijderen van het solvent onder verminderde druk, zuiveren we de bekomen olie via kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 98:2). Dit leidt tot het zuivere propargylbromide. Rendement **III.36** 42%.

Ethoxyethenylbescherming van de tertiaire alcohol



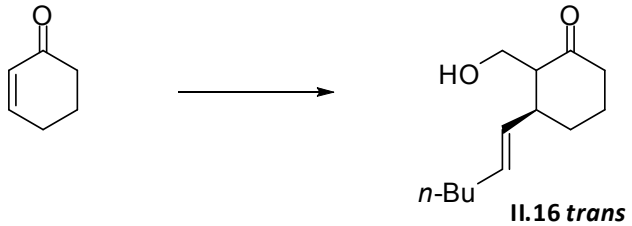
III.6 **III.7**

Procedure :

We lossen 2-methyl-3-butyn-2-ol (1 eq.)op in dichloormethaan (4 M) en voegen hieraan ethoxyetheen (2 eq.) toe bij -10 °C. Na toevoegen van trifluoroazijnzuur (0,01 eq.) wordt het reactiemengsel overnacht geroerd bij 20 °C.

Het zuur wordt geneutraliseerd met een oplossing van kaliumhydroxide in methanol. Na wassen met water wordt de organische fase gedroogd met $MgSO_4$ en geconcentreerd onder verminderde druk. Het bekomen ruwe product wordt opgezuiverd door middel van destillatie (kpt 70°C bij 45 Torr). Rendement **III.7** kwantitatief.

VI.2.2 Enantioselectieve 1,4-additie met afvangen van het zirkoniumenolaat met formaldehyde



II.16 ***trans***
II.17 ***cis***

Procedure :

Aan een oplossing van Cp_2ZrHCl (1.2 eq.) in tetrahydrofuran (0,3 M) wordt 1-hexyn (1.2 eq.) toegevoegd. Dit mengsel wordt gedurende 45 minuten geroerd bij kamertemperatuur (tot helder geel of groen).

In een drienekkolf - voorzien van dop, septum en kraantje - wordt $[Rh(cod)Cl]_2$ (5 mol%) en *(R)*-BINAP (6 mol%) opgelost in tetrahydrofuran (0,05 M). Dit mengsel wordt gedurende 30 min geroerd bij 20 °C.

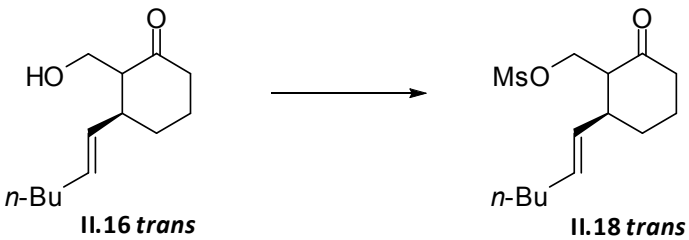
Aan de Rh-oplossing wordt 2-cyclohexen-1-on (1 eq.) toegevoegd. Na daaropvolgend toevoegen van de Zr-oplossing, via een *double tipped needle*, roeren we het

reactiemengsel gedurende 3 uur bij kamertemperatuur. De reactie wordt daarop afgekoeld tot -78 °C en één nek wordt voorzien van een $CaCl_2$-buisje. Waar het septum zat, plaatsen we nu een PVC connectie met de paraformaldehydekolf *(Deze drienekkolf draagt een dop in het midden, de uitlaat langs één zijde en een continue inlaat van droge stikstof. In die kolf werd eerder een overmaat paraformaldehyde geplaatst en gedurende een nacht gedroogd bij 60 °C onder vacuüm.)* Door verhitting van de paraformaldehyde quencht het gevormde formaldehydegas onze reactie. Voortgang van deze afwerkingfase volgen we via dunnelaagchromatografie.

Na toevoegen van een weinig NH_4Cl-oplossing (2 M), roeren we vervolgens een half uur. Door toevoegen van *t*-butyl methyl ether (2x het totale volume tetrahydrofuran) creëren we een neerslag die we affiltreren over een celiet®/silica mengsel. De bekomen organische fase wordt gedroogd ($MgSO_4$) en geconcentreerd onder verminderde druk. Zuivering geschiedt door middel van kolomchromatografie met gradiëntelutie (pentaan:EtOAc - 83:17 tot 75:25). Zo bekomen we de twee diastereomere β-hydroxy-ketonen in zuivere staat met een 7/3-verhouding voor **II.16/II.17** (95% rendement). De enantiomere overmaat werd bepaald via HPLC t.o.v. het racemaat en bepaald op 96,5% ee. De kolom is uitgerust met een chirale stationaire fase (Daicel CHIRALPAK® AD-H, *n*-hexaan:EtOH – 99:1).

VI.2.3 Transformeren van de alcohol in de C13-methylgroep

Mesylering van het β-hydroxyketon



II.16 ***trans***
II.17 ***cis***

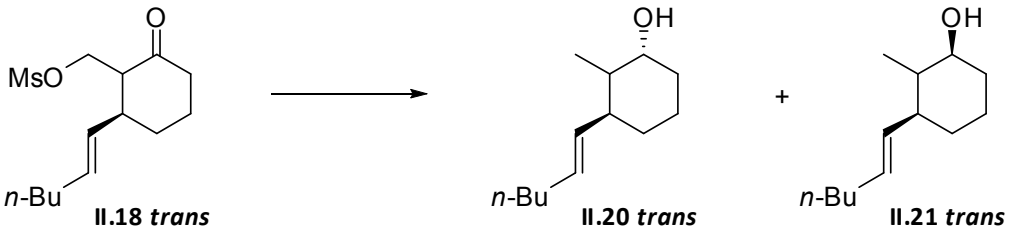
II.18 ***trans***
II.19 ***cis***

Procedure :

Aan een ijskoude oplossing van het β-hydroxy-keton in CH_2Cl_2 (0,1 M) wordt opeenvolgend Et_3N (2 eq.) en mesylchloride (1,5 eq.) toegevoegd.

Na een half uur roeren bij 0 °C wordt de reactie afgewerkt door toevoegen van een verzadigde waterige $NaHCO_3$-oplossing (30% beginvolume). Het product wordt geëxtraheerd met CH_2Cl_2 en de verzamelde organische fasen worden opeenvolgend gewassen met een 0,5 M HCl oplossing en een verzadigde waterige $NaHCO_3$-oplossing. Na drogen ($MgSO_4$) wordt de organische fase geconcentreerd onder verminderde druk. Rendement **II.18** 96%, **II.19** 99%.

Reductie van het mesylaat



II.18 ***trans***
II.19 ***cis***

II.20 ***trans***
II.22 ***cis***

II.21 ***trans***
II.23 ***cis***

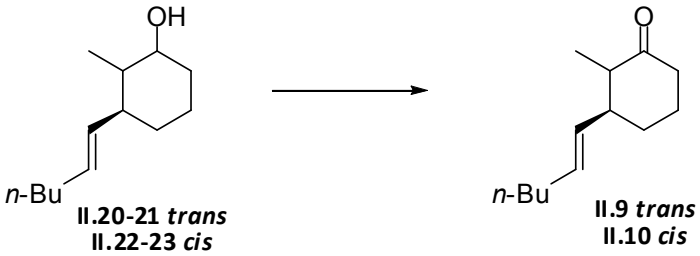
Procedure :

$LiAlH_4$ (2 eq.) wordt opgelost in Et_2O (0,5 M) en opgewarmd tot een goede reflux verkregen wordt. Na een half uur wordt een oplossing van het mesylaat (1 eq.) in Et_2O (0,25 M) druppelsgewijs toegevoegd, bij refluxtemperatuur en over een tijdspanne van 10 minuten.

Het reactiemengsel wordt na twee uur afgekoeld tot 0 °C. Hieraan worden opeenvolgend water, een NaOH-oplossing (15%) en opnieuw water toegevoegd. De respectievelijke hoeveelheden in ml zijn telkens het aantal mg toegevoegd $LiAlH_4$. De afgewerkte reactie wordt gedurende een uur geroerd bij 20 °C en de bekomen witte neerslag filtreren we af over celiet®. Na wassen van de celietlaag met EtOAc wordt het solvent verwijderd onder verminderde druk. Zuivering door middel van

kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 9:1) levert ons de epimere alcoholen met een ¼-verhouding voor **II.20**/**II.21** en **II.22**/**II.23**. Rendement **II.20-21** 95%, **II.22-23** 98%.

Swernoxidatie van de epimere alcoholen



II.20-21 ***trans***
II.22-23 ***cis***

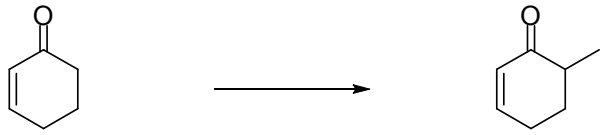
II.9 ***trans***
II.10 ***cis***

Procedure :

Aan een oplossing van $(COCl)_2$ (1,1 eq.) in CH_2Cl_2 (0,3 M) wordt, bij -78 °C, een oplossing van dimethylsulfoxide (2,2 eq.) in CH_2Cl_2 (3 M) toegedruppeld. Na twee minuten roeren bij diezelfde temperatuur druppelen we een oplossing van de epimere alcoholen (1 eq.) in CH_2Cl_2 (0,3 M) toe, over een tijdspanne van vijf minuten. Na vijftien minuten roeren bij -78 °C voegen we Et_3N (5 eq.) toe aan ons reactiemengsel. Een daaropvolgende roerperiode van vijf minuten wordt afgesloten door een langzame opwarming tot kamertemperatuur waarna water wordt bijgevoegd.

Het product extraheren we met CH_2Cl_2 en de verzamelde organische fase wordt geconcentreerd onder verminderde druk. Na heroplossen in *t*-butyl methyl ether en wassen met water, wordt de organische fase gedroogd ($MgSO_4$) en geconcentreerd. Het residu wordt gezuiverd d.m.v. kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 98:2) en levert ons het zuivere keton. Rendement **II.9** 89%, **II.10** 96%.

VI.2.4 Methylering van 2-cyclohexen-1-on



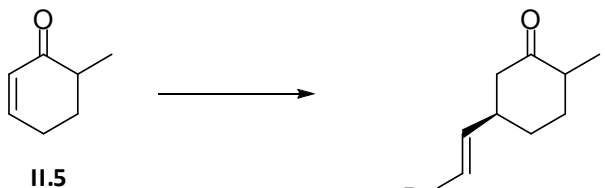
II.5

Procedure :

Een lithium diisopropylamide oplossing wordt gemaakt door aan diisopropylamine (1,5 eq.) in tetrahydrofuran (2 M) een *n*-butyllithium (1,45 eq., 2,5 M in *n*-hexaan) oplossing toe te voegen bij 0 °C. Na een half uur roeren, koelen we deze oplossing verder af tot -78 °C en druppelen hieraan de oplossing van het enon (1 eq.) in tetrahydrofuran (1 M) toe. Het reactiemengsel wordt gedurende een half uur geroerd bij -78 °C waarna we methyliodide (2 eq.) al druppelend bijvoegen. Na een volgend half uur roeren bij -78 °C wordt hexamethylfosforamide (4,5 eq.) toegevoegd en geroerd gedurende twee uur.

Na toevoegen van *t*-butyl methyl ether (gelijke volume als reactiemengsel) bij 0 °C wordt de organische fase repetitief gewassen met een verzadigde NH_4Cl-oplossing en pekel. Na drogen ($MgSO_4$) en indampen onder verminderde druk bekomen we een ruwe olie. Deze wordt opgezuiverd d.m.v. kolomchromatografie (pentaan: *t*-butyl methyl ether – 9:1) en vacuümdestillatie. Rendement **II.5** 80%.

VI.2.5 Stereoselectieve 1,4-additie op 6-methyl-2-cyclohexen-1-on



II.5

II.6 ***trans***
II.7 ***cis***

Procedure :

Aan een oplossing van Cp_2ZrHCl (1.2 eq.) in tetrahydrofuran (0,3 M) wordt 1-hexyn (1.2 eq.) toegevoegd. Dit mengsel wordt gedurende 45 minuten geroerd bij kamertemperatuur (tot helder geel of groen).

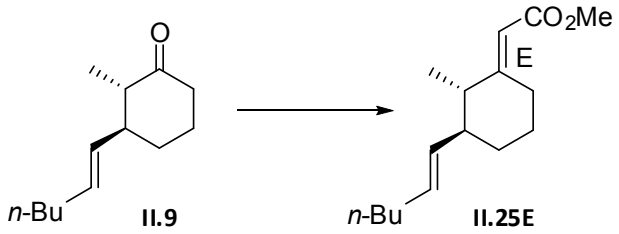
In een tweenekkolf wordt $[Rh(cod)Cl]_2$ (5 mol%) en *(R)*-BINAP (6 mol%) opgelost in tetrahydrofuran (0,05 M). Dit mengsel wordt gedurende 30 min geroerd bij 20 °C.

Aan de Rh-oplossing wordt 6-methyl-2-cyclohexen-1-on (1 eq.) toegevoegd. Na daaropvolgend toevoegen van de Zr-oplossing, via een *double tipped needle*, roeren we het reactiemengsel gedurende 3 uur bij kamertemperatuur.

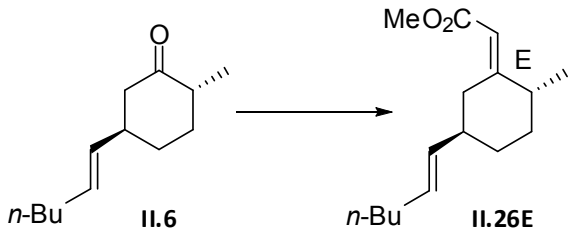
Na toevoegen van een weinig NH_4Cl-oplossing (2 M), roeren we vervolgens een half uur. Door toevoegen van *t*-butyl methyl ether (2x het totale volume tetrahydrofuran) creëren we een neerslag die we affiltreren over een celiet®/silica mengsel. De bekomen organische fase wordt gedroogd ($MgSO_4$) en geconcentreerd onder verminderde druk. Zuivering geschiedt door middel van kolomchromatografie met gradiëntelutie (pentaan:EtOAc - 83:17 tot 75:25). Zo bekomen we de twee diastereomere ketonen in zuivere staat met een 1/1-verhouding van **II.6/II.7** (95%). De enantiomere overmaat werd bepaald via HPLC t.o.v. het racemaat en bepaald op 97% ee. De kolom is uitgerust met een chirale stationaire fase (Daicel CHIRALPAK® AD-H, *n*-hexaan:EtOH – 99:1).

VI.2.6 Olefinatie van het keton

Horner-Wadsworth-Emmonsreactie



II.9 **II.25E**

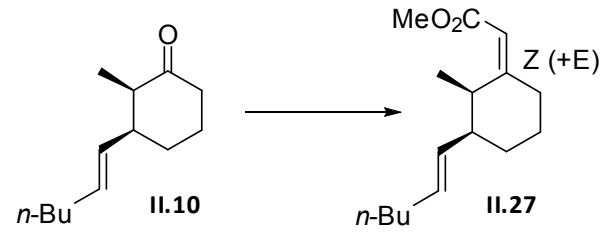


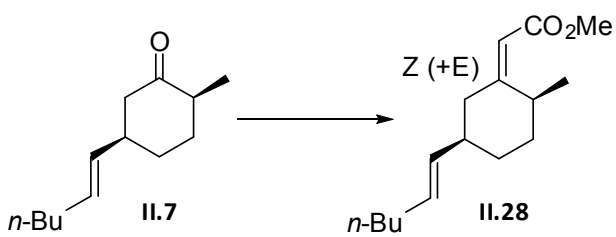
Procedure :

Aan een suspensie van NaH (4 eq., gewassen met *n*-hexaan) in tetrahydrofuran (0,7 M) wordt, bij -20 °C, $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Me$ (4 eq.) toegevoegd. Na een half uur roeren bij diezelfde temperatuur wordt het reactiemengsel opgewarmd tot, en een extra uur geroerd bij, kamertemperatuur. Daarop wordt het mengsel opnieuw gekoeld tot 0°C en voegen we een oplossing van het keton (1 eq.) in tetrahydrofuran (0,7 M) toe.

Na overnacht roeren bij kamertemperatuur wordt een verzadigde waterige $NaHCO_3$-oplossing toegevoegd en extraheren we die fase met *t*-butyl methyl ether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd ($MgSO_4$) en geconcentreerd onder verminderde druk. Zuivering door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 98,5:1,5) levert ons de zuivere, onverzadigde methylester. Rendement **II.25E** 96%, **II.26E** kwantitatief.

Petersonolefinatie



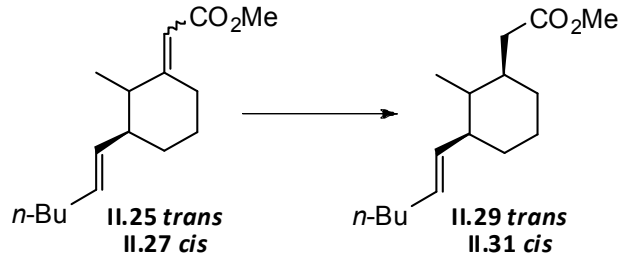


Procedure :

Een lithium diisopropylamide oplossing wordt gemaakt door aan diisopropylamine (1,2 eq.) in tetrahydrofuran (0,5 M) een *n*-butyllithium (1,2 eq., 2,5 M in *n*-hexaan) oplossing toe te voegen bij 0 °C. Na een half uur roeren, koelen we deze oplossing verder af tot -78 °C en druppelen hieraan $TMSCH_2CO_2Me$ (1,2 eq.) toe. Een daaropvolgend half uur roeren bij -78 °C wordt afgesloten door toevoeging van het keton (1,2 eq.). De reactie houden we gedurende twee opeenvolgende uren bij -78 °C en 20 °C respectievelijk.

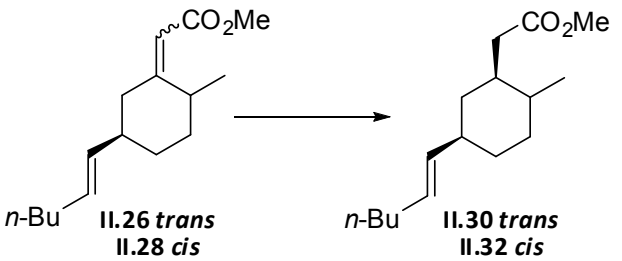
Na quenchen met een verzadigde waterige NH_4Cl-oplossing extraheren we met *t*-butyl methyl ether en drogen de organische fase met $MgSO_4$. Door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 98:2) bekomen we de twee isomere (met overmaat aan het Z-isomeer), onverzadigde methylesters met een 87/13-verhouding voor **II.27Z/II.27E** en een 85/15-verhouding voor **II.28Z/II.28E**. Rendement **II.27** 98%, **II.28** 98%.

VI.2.7 Reductie van de geconjugeerde ester



II.25 *trans*
II.27 *cis*

II.29 *trans*
II.31 *cis*



II.26 *trans*
II.28 *cis*

II.30 *trans*
II.32 *cis*

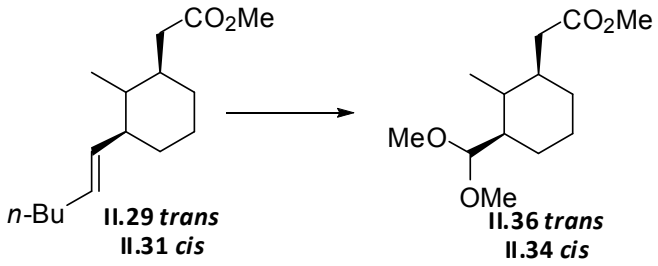
Procedure :

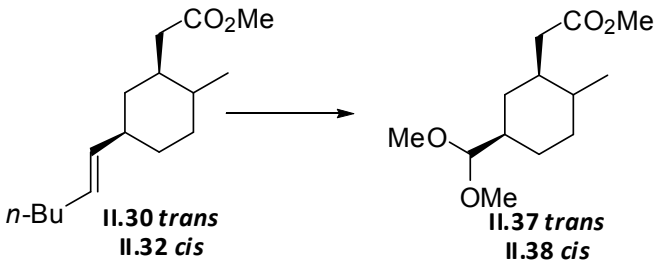
Aan vloeibare ammoniak (0,02 M t.o.v. de onverzadigde ester) bij -78 °C wordt een oplossing van trifenylmethaan (1 mg per 20 mL ammoniak) in Et_2O (1 M) toegevoegd. Na oplossen lithium, tot het verschijnen van een persistente blauwe kleur, druppelen we 2-bromo-2methylpropaan toe tot de oplossing rood kleurt. Indien het mengsel ontkleurt, worden deze twee stappen herhaald.

Door toevoegen van een weinig lithium kleurt de oplossing terug van rood naar blauw. Vanaf dit punt wordt de nodige lithium (2,5 eq.) bijgevoegd en wordt een half uur de tijd genomen om deze te laten oplossen. Na toe toevoegen van een oplossing van de onverzadigde ester (1 eq.) in Et_2O (0,2 M) roeren we gedurende drie kwartier bij -60 °C.

2-Bromo-2-methylpropaan wordt toegedruppeld tot een rode kleur verschijnt, gevolgd door NH_4Cl waarna een witte suspensie bekomen wordt. Het volume wordt verdubbeld door bijgieten van een hoeveelheid *t*-butyl methyl ether waarna de ammoniak wordt uitgedampt. Het mengsel wordt afgefiltreerd over een filter met silicagel. Indampen onder verminderde druk, kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 99:1) en HPLC (cyclohexaan: *t*-butyl methyl ether – 99,5:0,5) leveren ons de zuivere verzadigde ester. Rendement **II.29** 80%, **II.30** 92%, **II.31** 87%, **II.32** 76%.

VI.2.8 Ozonolyse van de hexenylketen





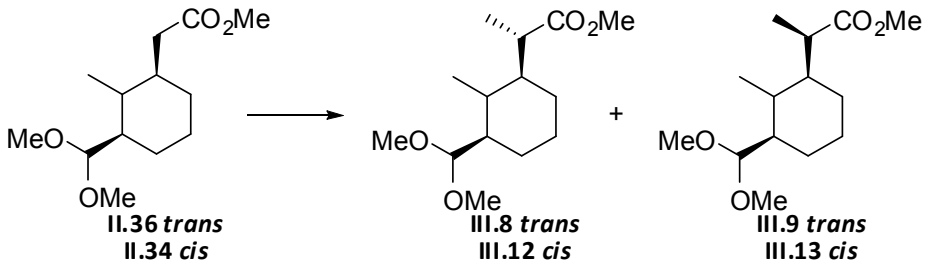
Procedure :

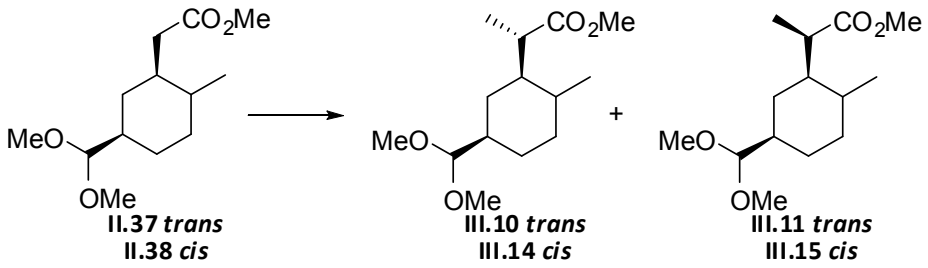
Het alkeen (1 eq.) wordt opgelost in een 1:1 verhouding van CH_2Cl_2 en MeOH (0,1 M). Bij -40 °C wordt via een glasfilter O_3 in het reactiemengsel geborreld tot een lichte, blauwe kleur verschijnt (ca. 30 minuten). Na doorborrelen van N_2-gas tot het verdwijnen van de blauwe kleur en opwarmen tot -20 °C, voegen we Me_2S (5 eq.) toe.

Na overnacht roeren bij 20 °C wordt een $NaHCO_3$-oplossing toegevoegd en het mengsel deels geconcentreerd onder verminderde druk. Het product wordt verdeeld onder *t*-butyl methyl ether en water en geëxtraheerd met extra *t*-butyl methyl ether. Na drogen ($MgSO_4$) en zuiveren via kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 9:1) bekomen we het zuivere acetaal. Rendement **II.36** 70%, **II.37** 79%, **II.34** 81%, **II.38** 82%.

VI.2.9 Aanhechting van de zijketen – via de Wittigreactie

Methylering van de ester





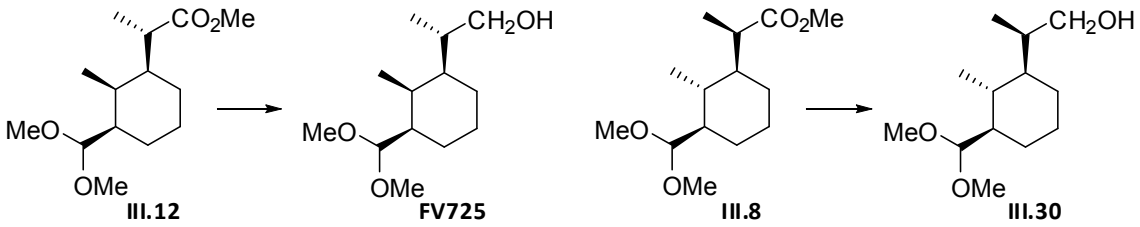
II.37 ***trans***
II.38 ***cis***
III.10 ***trans***
III.14 ***cis***
III.11 ***trans***
III.15 ***cis***

Procedure :

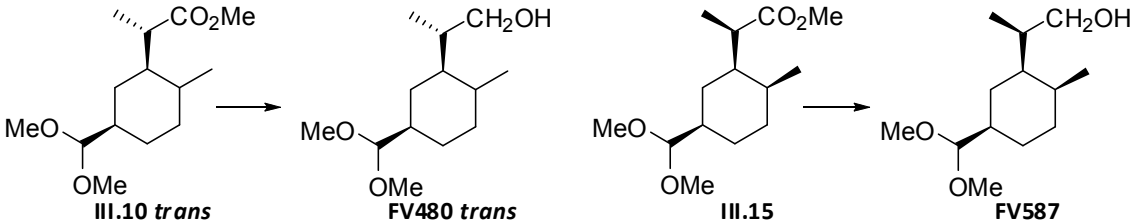
Een lithium diisopropylamide oplossing wordt gemaakt door aan diisopropylamine (2 eq.) in tetrahydrofuran (1,5 M) een *n*-butyllithium (2 eq., 2,5 M in *n*-hexaan) oplossing toe te voegen bij 0 °C. Na een half uur roeren, koelen we deze oplossing verder af tot -78 °C en druppelen hieraan de oplossing van de ester (1 eq.) in tetrahydrofuran (0,3 M) toe. Het reactiemengsel wordt gedurende één uur geroerd bij -78 °C waarna we methyliodide (5 eq.) bijvoegen.

Na twee uur roeren bij dezelfde temperatuur quenchen we de reactie met water. Extraheren met *t*-butyl methyl ether, drogen ($MgSO_4$) en indampen van de organische fase en kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 93:7) leveren ons de gewenste esters. Via HPLC (cyclohexaan: *t*-butyl methyl ether – 9:1) wordt ook de bekomen mengfractie gescheiden. De volgende verhoudingen worden bepaald : **III.8/III.9** (8:92), **III.10/III.11** (94:6), **III.12/III.13** (40:60), **III.14/III.15** (50:50). Rendement **III.8-9** 89%, **III.10-11** 87%, **III.12-13** 92%, **III.14-15** 92%.

Reductie van de ester



III.12 **FV725** **III.8** **III.30**

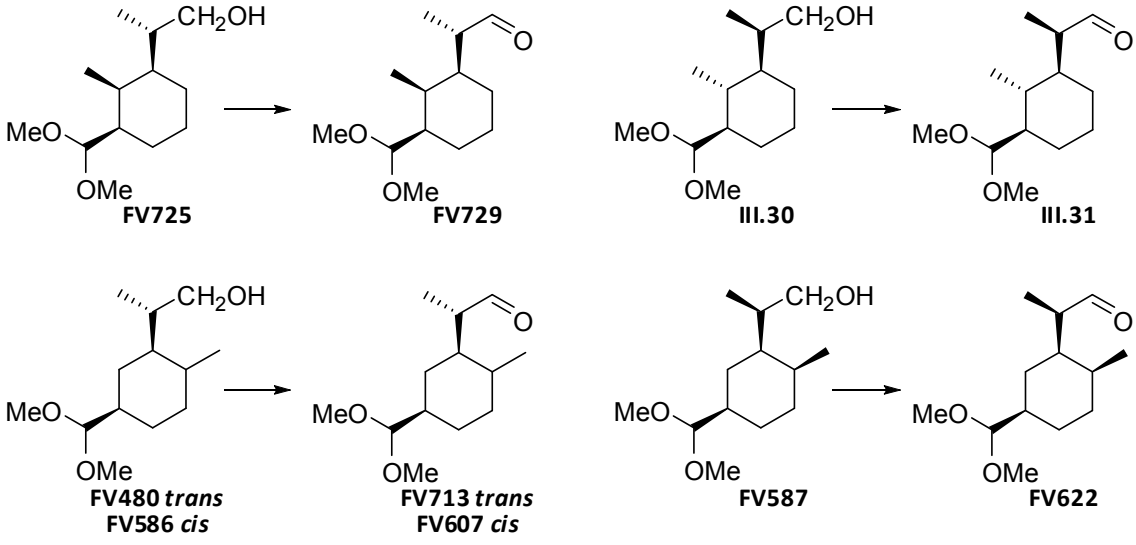


Procedure :

Aan een oplossing van de ester (1 eq.) in Et_2O (0,3 M) bij 0 °C wordt $LiAlH_4$ (1,5 eq.) toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende een uur geroerd bij 20 °C.

Na afkoelen tot 0 °C wordt hieraan opeenvolgend water, een NaOH-oplossing (15%) en opnieuw water toegevoegd. De respectievelijke hoeveelheden in ml zijn telkens het aantal mg toegevoegd $LiAlH_4$. De afgewerkte reactie wordt gedurende een uur geroerd bij 20 °C en de bekomen witte neerslag filtreren we af over celiet®. Na wassen van de celietlaag met EtOAc wordt het solvent verwijderd onder verminderde druk. Zuivering door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 8:2) levert ons de zuivere alcohol. Rendement **FV725** 81%, **III.30** 95%, **FV480** 95%, **FV586** 82%, **FV597** 82%.

Swernoxidatie van de alcohol

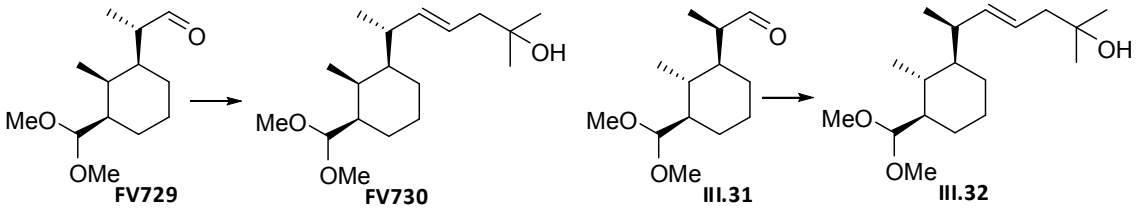


Procedure :

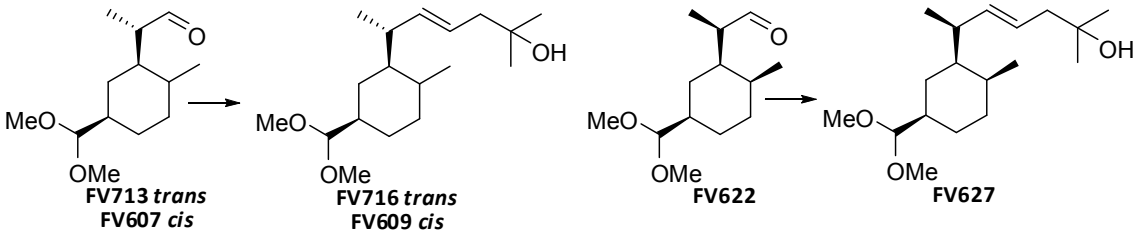
Aan een oplossing van $(COCl)_2$ (1,1 eq.) in CH_2Cl_2 (0,3 M) wordt, bij -78 °C, een oplossing van dimethylsulfoxide (2,2 eq.) in CH_2Cl_2 (3 M) toegedruppeld. Na twee minuten roeren bij diezelfde temperatuur druppelen we een oplossing van de alcohol (1 eq.) in CH_2Cl_2 (0,5 M) toe, over een tijdspanne van vijf minuten. Na vijftien minuten roeren bij -78 °C voegen we Et_3N (5 eq.) toe aan ons reactiemengsel. Een daaropvolgende roerperiode van vijf minuten wordt afgesloten door een langzame opwarming tot kamertemperatuur waarna water wordt bijgevoegd.

We voegen hieraan *t*-butyl methyl ether toe en concentreren dit mengsel gedeeltelijk, onder verminderde druk. Na heroplossen in *t*-butyl methyl ether en wassen met water, wordt de organische fase gedroogd ($MgSO_4$) en geconcentreerd. Het residu wordt gezuiverd d.m.v. kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 9:1) en levert ons het zuivere aldehyde. Rendement **FV729** 98%, **III.31** 97%, **FV713** 88%, **FV607** 93%, **622** 83%.

Wittigreactie voor de zijketenaanhechting



FV729 **FV730** **III.31** **III.32**



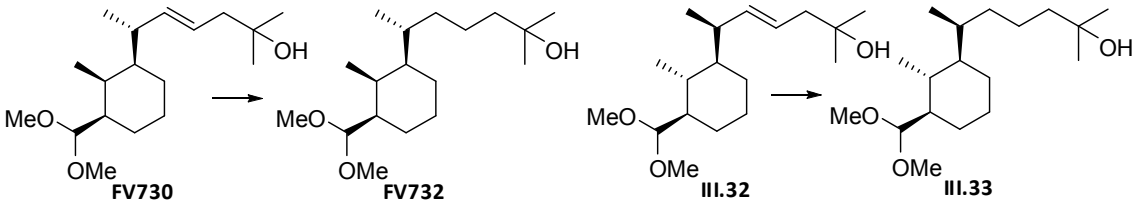
FV713 ***trans*** **FV607** ***cis*** **FV716** ***trans*** **FV609** ***cis*** **FV622** **FV627**

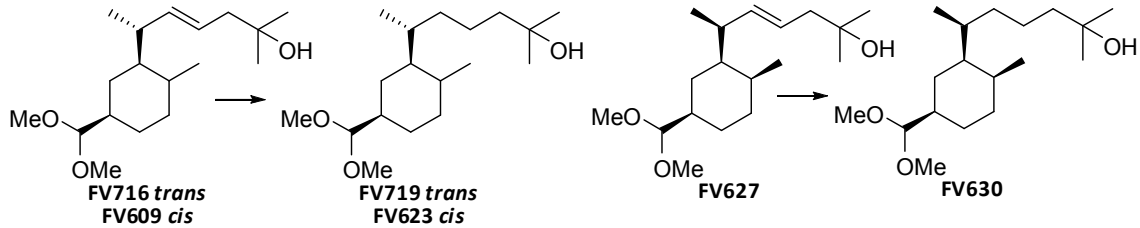
Procedure :

Aan een oplossing van (3-hydroxy-3-methylbutyl)fosfonium bromide (2 eq.) in tetrahydrofuran (0,25 M) wordt bij -20 °C methyllithium (4 eq.) in Et_2O (1,6 M) toegedruppeld. Dit mengsel wordt nog één uur geroerd bij -20 °C, opgewarmd tot 20 °C en vervolgens nog drie uur geroerd. Deze helderrode ylide-oplossing koelen af tot -40 °C en behandelen we met een oplossing van het aldehyde (1 eq., 0,2 M). Het reactiemengsel wordt zeer geleidelijk opgewarmd tot 0 °C en dan nog een uur geroerd bij 20 °C.

Na toevoegen van water (gelijke hoeveelheid als tetrahydrofuran) wordt het product geëxtraheerd met *t*-butyl methyl ether. Na drogen ($MgSO_4$) en indampen van de organische fase wordt het ruwe product vastgehecht op silica (drie maal het gewicht product & via oplossen in en indampen van CH_2Cl_2). Dit silica/product mengsel wordt via kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 93:7) opgezuiverd. HPLC (*iso*-octaan:EtOAc – 8:2) van de bekomen stof leidt tot de zuivere alcohol. Rendement **FV730** 95%, **III.32** 84%, **FV716** 72%, **FV609** 68%, **FV627** 79%.

Hydrogenatie van de C-C dubbele binding



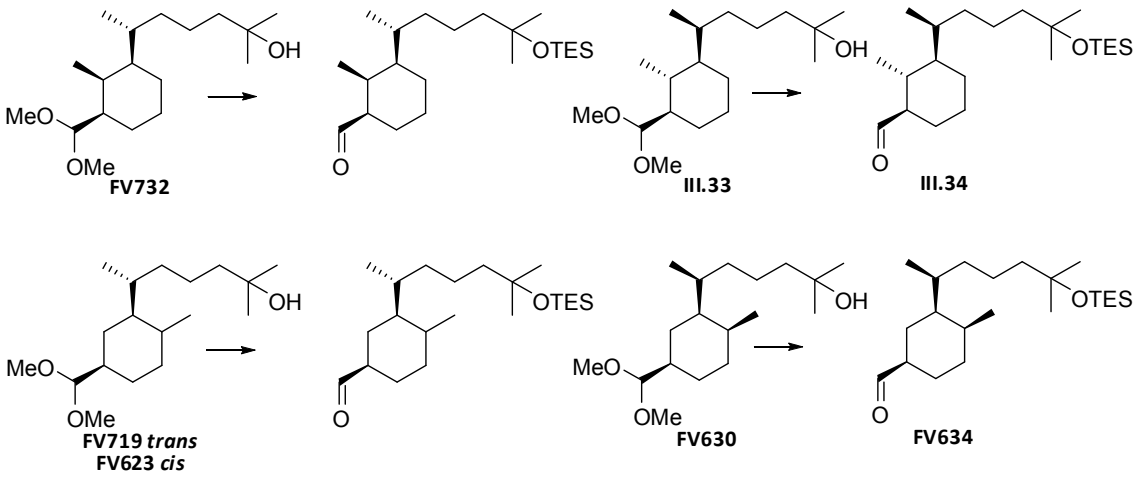


Procedure :

Het alkeen (1 eq.) lossen we op in EtOAc (0,1 M). Hieraan voegen we moleculaire zeven in poedervorm (3 eq., 4 Å) en $PtO_2.xH_2O$ (5 mol%, Pt-content 79-84%) toe. De kolf wordt gespoeld met H_2-gas en overnacht geroerd onder een atmosfeer van H_2 (ballon).

Na controle van het reactieverloop via TLC (met de anisaldehyde-ontwikkelaar – zie boven) wordt het mengsel afgefiltreerd over een celietlaag®. Na wassen van de filterkoek met EtOAc wordt het solvent verwijderd onder verminderde druk. Het bekomen product is zuiver en klaar voor verder gebruik. Rendement **FV725, III.33, FV719, FV623 en FV630** kwantitatief.

Fujioka-Kitareactie op de acetaal/alcohol-molecules



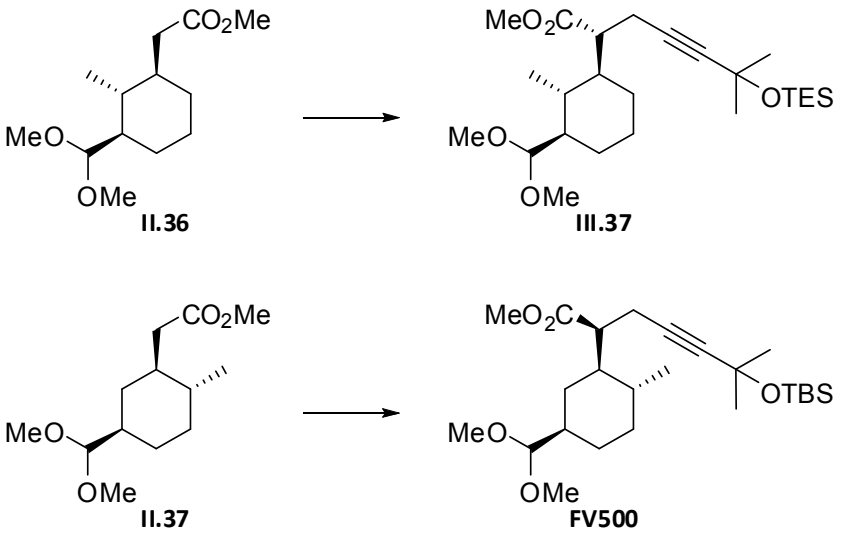
Procedure :

Aan een oplossing van het acetaal (1 eq.) in CH_2Cl_2 (0,1 M) wordt bij 0 °C eerst 2,4,6-collidine (6 eq.) en dan triethylsilyl trifluoromethaansulfonaat (4 eq.) toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende een uur geroerd bij 0 °C waarna water (gelijke hoeveelheid als CH_2Cl_2) wordt bijgevoegd.

Na een half uur roeren bij 20 °C extraheren we het product met CH_2Cl_2 en drogen de bekomen organische fase met $MgSO_4$. Door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 98:2) bekomen we het zuivere aldehyde – de beschermde alcohol die meteen wordt ingezet in de Wittig reactie. Kwantitatief rendement.

VI.2.10 Aanhechting van de zijketen – via het propargylische bromide

Substitutie met het propargylische bromide

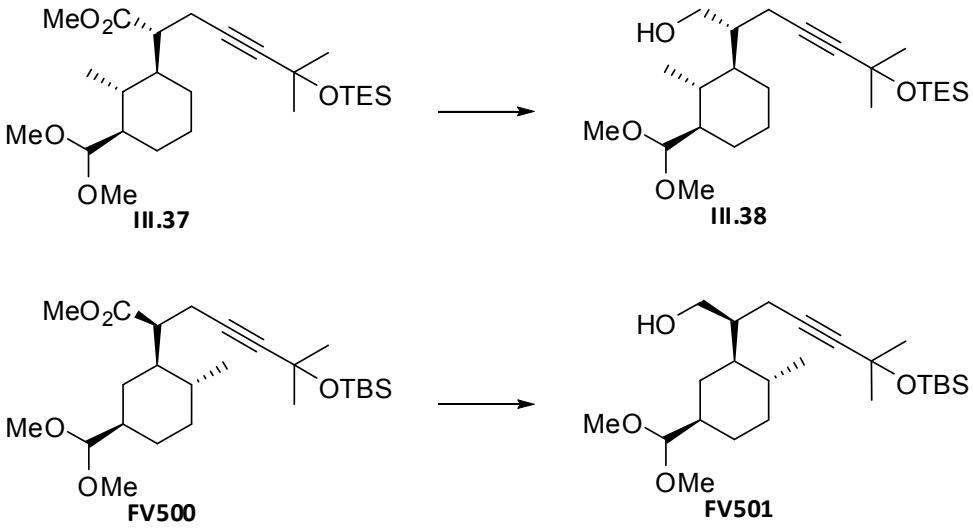


Procedure :

Een lithium diisopropylamide oplossing wordt gemaakt door aan diisopropylamine (1,5 eq.) in tetrahydrofuran (0,5 M) een *n*-butyllithium (1,5 eq., 2,5 M in *n*-hexaan) oplossing toe te voegen bij 0 °C. Na een half uur roeren, koelen we deze oplossing verder af tot -40 °C en druppelen hieraan de oplossing van de ester (1 eq.) in tetrahydrofuran (0,3 M) toe. Het reactiemengsel wordt gedurende één uur geroerd bij -40 °C waarna we (5-bromo-2-methylpent-3-yn-2-yloxy)triethylsilaan [of -*tert*-butyldimethylsilaan] (3 eq.) toedruppelen. Na een half uur wordt het reactiemengsel opgewarmd tot 20 °C en overnacht verder geroerd.

De reactie wordt gequencht door toevoegen van een waterige NH_4Cl-oplossing. Na extraheren van de waterige fase met *t*-butyl methyl ether en drogen van de bekomen organische fasen wordt het solvent verwijderd onder verminderde druk. Kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 98:2) levert ons het zuivere product. Rendement **III.37** 74%, **FV500** 68%.

Reductie van de ester

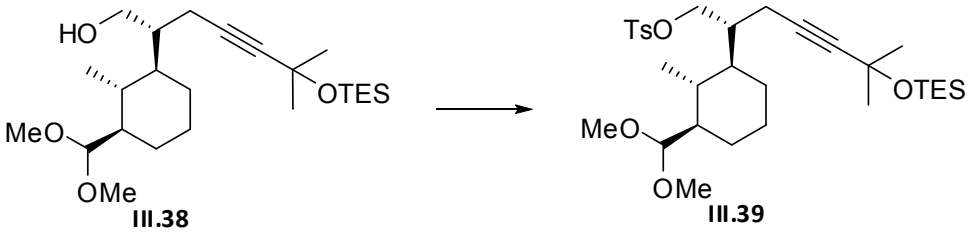


Procedure :

Aan een oplossing van de etser (1 eq.) in Et_2O (0,1 M) bij 0 °C wordt $LiAlH_4$ (1 eq.) toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende een half uur geroerd bij 20 °C.

Na afkoelen tot 0 °C wordt hieraan opeenvolgend water, een NaOH-oplossing (15%) en opnieuw water toegevoegd. De respectievelijke hoeveelheden in ml zijn telkens het aantal mg toegevoegd $LiAlH_4$. De afgewerkte reactie wordt gedurende een uur geroerd bij 20 °C en de bekomen witte neerslag filtreren we af over celiet®. Na wassen van de celietlaag met EtOAc wordt het solvent verwijderd onder verminderde druk. De bekomen alcohol is zuiver. Rendement **III.38** 94%, **FV501** 94%.

Tosylering van de alcohol

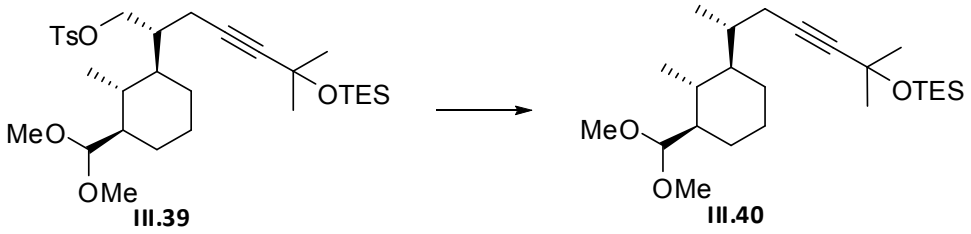


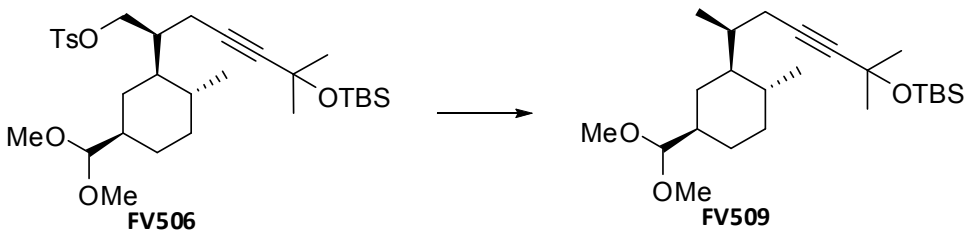
Procedure :

Aan een oplossing van de alcohol (1 eq.) in CH_2Cl_2 (0,1 M) wordt bij 0 °C toegevoegd : Et_3N (4 eq.), tosylchloride (3 eq.) en een katalytische hoeveelheid 4-dimethylaminopyridine. We roeren dit mengsel gedurende vier uur bij 20 °C en werken af door toevoegen van water.

Extractie van de waterige fase met CH_2Cl_2, drogen van de bekomen organische fase over $MgSO_4$ en kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 92:8) van het geconcentreerde product, leveren ons het gewenste tosylaat. Rendement **III.39** 90%, **FV506** 90%.

Reductie van het tosylaat





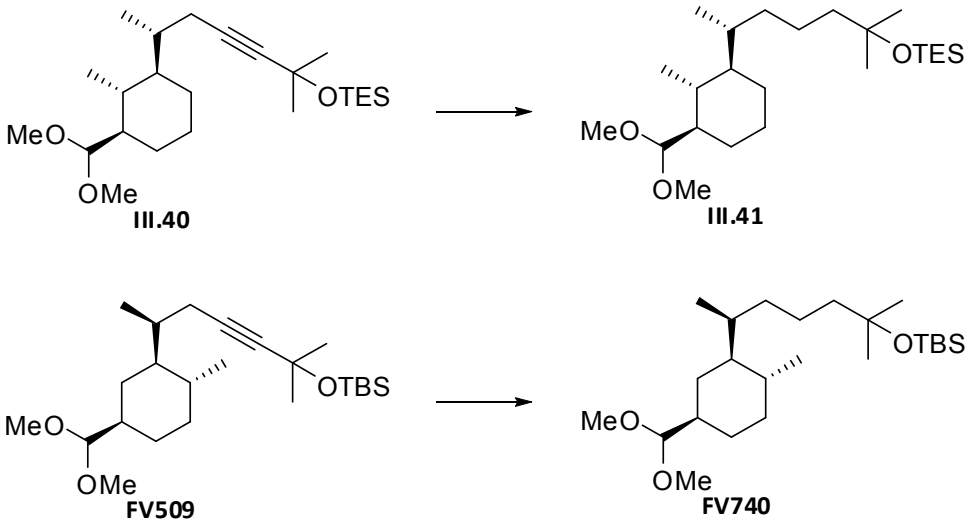
FV506 **FV509**

Procedure :

Aan een oplossing van het tosylaat (1 eq.) in tetrahydrofuran (0,03 M) voegen we $LiAlH_4$ (4 eq.) toe. Dit mengsel roeren we gedurende twee uur bij refluxtemperatuur.

Afwerking geschiedt bij 0 °C door toevoegen van enkele druppels van een verzadigde, waterige Na_2SO_4-oplossing. Na een bijkomende roerperiode van een half uur bij 20 °C, filtreren we de suspensie af over celiet®. De filterkoek wordt gewassen met EtOAc en het solvent verwijderd onder verminderde druk. Door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 87:3) bekomen we het gewenste product in zuivere staat. Rendement **III.40** 89%, **FV509** 89%.

Hydrogenatie van de C-C driedubbele binding



III.40 **III.41**

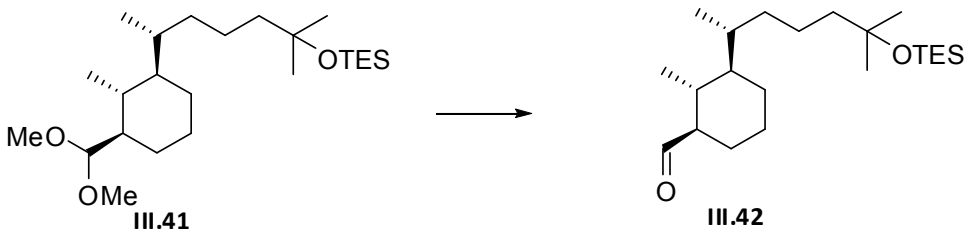
FV509 **FV740**

Procedure :

Het alkyn (1 eq.) lossen we op in EtOAc (0,1 M). Hieraan voegen we moleculaire zeven in poedervorm (3 eq., 4 Å) en $PtO_2.xH_2O$ (5 mol%, Pt-content 79-84%) toe. De kolf wordt gespoeld met H_2-gas en overnacht geroerd onder een atmosfeer van H_2 (ballon).

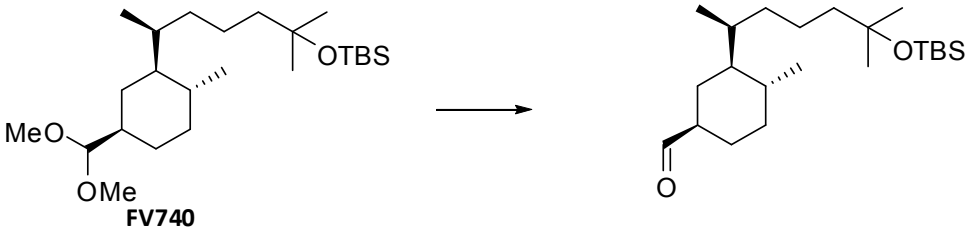
Na controle van het reactieverloop via TLC (met de anisaldehyde-ontwikkelaar / zie boven) wordt het mengsel afgefiltreerd over een celietlaag®. Na wassen van de filterkoek met EtOAc wordt het solvent verwijderd onder verminderde druk. Via HPLC (*iso*-octaan:EtOAc - 96:4) bekomen we het gewenste product. Rendement **III.41** 98%, **FV740** kwantitatief.

Fujioka-Kitareactie op het acetaal



III.41

III.42



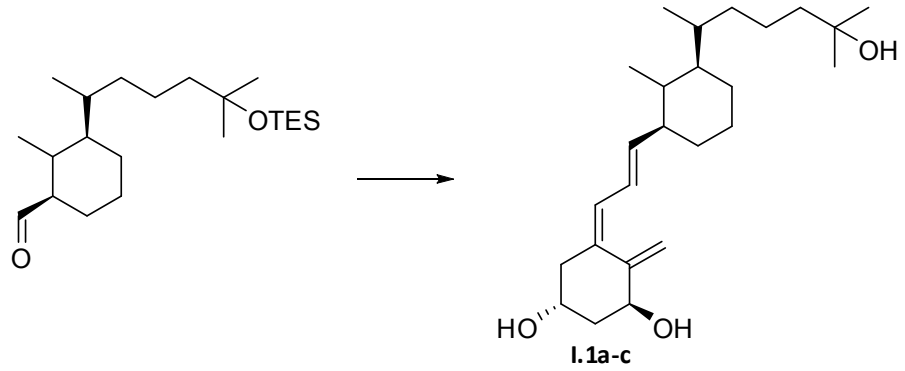
FV740

Procedure :

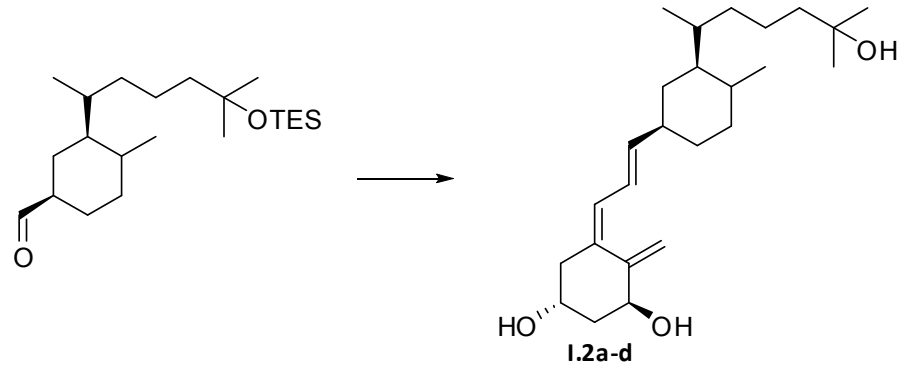
Aan een oplossing van het acetaal (1 eq.) in CH_2Cl_2 (0,1 M) wordt bij 0 °C eerst 2,4,6-collidine (4 eq.) en dan triethylsilyl trifluoromethaansulfonaat (3 eq.) toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende een uur geroerd bij 0 °C waarna water (gelijke hoeveelheid als CH_2Cl_2) wordt bijgevoegd.

Na een half uur roeren bij 20 °C extraheren we het product met CH_2Cl_2 en drogen de bekomen organische fase met $MgSO_4$. Door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 98:2) bekomen we het zuivere aldehyde. Rendement **III.42** 99%%.

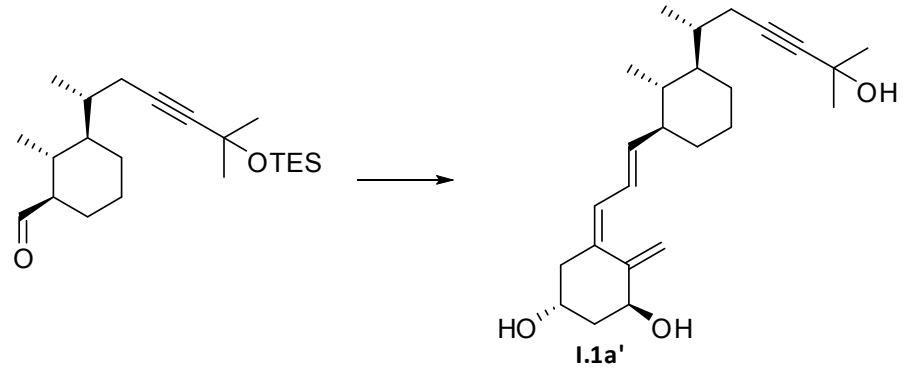
VI.2.11 Aanhechting van de A-ring



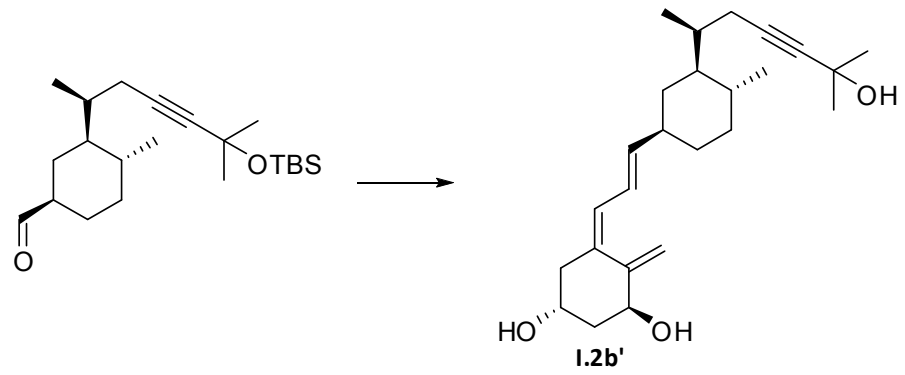
I.1a-c



I.2a-d



I.1a'



I.2b'

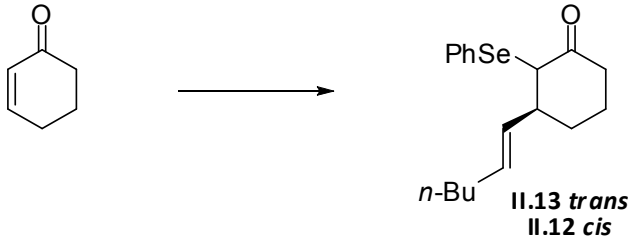
Procedure :

Aan een oplossing van droog A-ringfosfinoxide (2,2 eq.) in tetrahydrofuran (0,1 M) wordt bij -78 °C *n*-butyllithium (2,15 eq., 2,5 M in hexaan) toegedruppeld (best eerst een hoeveelheid tot de oplossing rood kleurt en dan de nodige equivalenten). Na één uur roeren bij dezelfde temperatuur voegen we een oplossing van het aldehyde (1 eq.) in tetrahydrofuran (0,15 M) toe. We roeren het reactiemengsel nog anderhalf uur bij -78 °C en warmen daarna zeer traag op tot 0 °C.

Na toevoegen van water ontkleurt de helderrode oplossing en extraheren we het product met *t*-butyl methyl ether. Drogen van de verzamelde organische fasen met $MgSO_4$ en indampen onder verminderde druk levert ons een ruw productenmengsel. Deze wordt gezuiverd d.m.v. kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 98,5:1,5) ter recuperatie van de overmaat A-ringfosfinoxide.

Aan het geïsoleerde beschermde analoog voegen we een oplossing tetra(*n*-butyl)ammoniumfluoride (10 eq., 1 M in tetrahydrofuran) toe. Het gevormde mengsel wordt overnacht geroerd bij 20 °C. Via kolomchromatografie (CH_2Cl_2:aceton – 6:4, rechtstreeks opbrengen van het mengsel) en HPLC (CH_2Cl_2:aceton – 75:25) bekomen we het zuivere calcitriolanalogon. Rendement **I.1a** 71%, **I.1b** 77%, **I.1c** 83%, **I.2a** 76%, **I.2b** 33%, **I.2c** 43%, **I.2d** 70%, **I.1a'** 78%, **I.2b'** 68%.

VI.2.12 α-Selenering van het zirkoniumenolaat



II.13 ***trans***
II.12 ***cis***

Procedure :

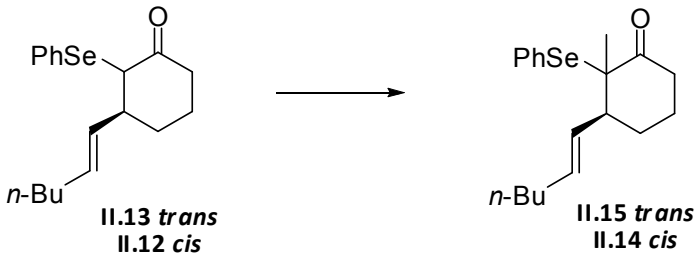
Aan een oplossing van Cp_2ZrHCl (1.2 eq.) in tetrahydrofuran (0,3 M) wordt 1-hexyn (1.2 eq.) toegevoegd. Dit mengsel wordt gedurende 45 minuten geroerd bij kamertemperatuur (tot helder geel of groen).

In een tweenekkolf wordt $[Rh(cod)Cl]_2$ (5 mol%) en *(R)*-BINAP (6 mol%) opgelost in tetrahydrofuran (0,05 M). Dit mengsel wordt gedurende 30 min geroerd bij 20 °C.

Aan de Rh-oplossing wordt 2-cyclohexen-1-on (1 eq.) toegevoegd. Na daaropvolgend toevoegen van de Zr-oplossing, via een *double tipped needle*, roeren we het reactiemengsel gedurende 3 uur bij kamertemperatuur. De reactie wordt daarop afgekoeld tot -78 °C waarna een oplossing van fenylselenylbromide (2 eq.) in tetrahydrofuran (0,25 M) wordt toegevoegd. Dit reactiemengsel wordt gedurende één uur geroerd bij -78 °C.

Na toevoegen van een weinig NH_4Cl-oplossing (2 M), roeren we vervolgens een half uur bij 20 °C. Door toevoegen van *t*-butyl methyl ether (2x het totale volume tetrahydrofuran) creëren we een neerslag die we affiltreren over een celiet®/silica mengsel. De bekomen organische fase wordt gedroogd ($MgSO_4$) en geconcentreerd onder verminderde druk. Zuivering geschiedt door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc - 99:1). Zo bekomen we de twee diastereomere seleniden in zuivere staat met een 1/1-verhouding. Rendement **II.12-13** 82%.

Methylering van de seleniden



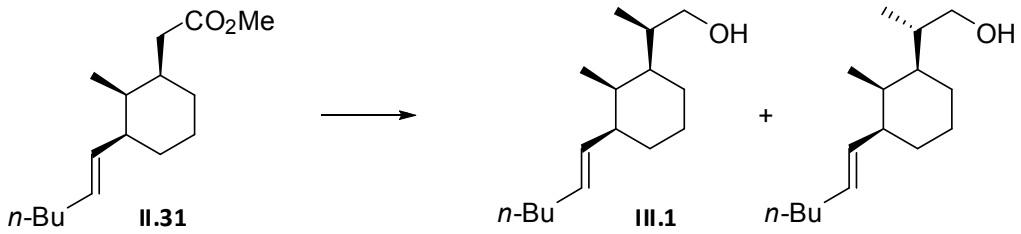
Procedure :

De benodigde natriumhydridedispersie (1 eq.) wordt gewassen met hexaan, gedroogd en opgelost in tetrahydrofuran (0,3 M), bij 0 °C. Hieraan wordt een oplossing van het selenide (1 eq.) in tetrahydrofuran (0,15 M) druppelsgewijs toegevoegd over 20 minuten. Na twee uur roeren wordt methyljodide (3 eq.) toegevoegd. Dit mengsel wordt overnacht verder geroerd bij 20 °C waarna water wordt toegevoegd als quenchmiddel.

Extraheren met *t*-butyl methyl ether, drogen ($MgSO_4$) en indampen van de organische fase en kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 99:1) leveren ons de gewenste seleniden. Rendement **II.14-15** 70% vanuit **II.12** en **II.14-15** 10% vanuit **II.13**.

VI.2.13 Het gebruik van het dioxolaan beschermde aldehyde (Synthese I.1d)

Methylering en reductie van de ester



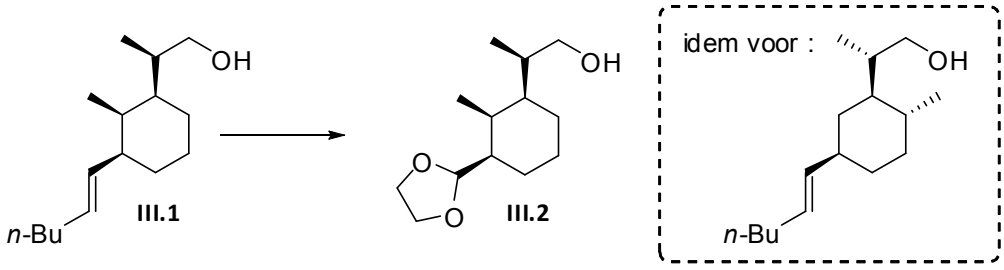
Procedure :

Een lithium diisopropylamide oplossing wordt gemaakt door aan diisopropylamine (2 eq.) in tetrahydrofuran (1,5 M) een *n*-butyllithium (2 eq., 2,5 M in *n*-hexaan) oplossing toe te voegen bij 0 °C. Na een half uur roeren, koelen we deze oplossing verder af tot -78 °C en druppelen hieraan de oplossing van de ester (1 eq.) in tetrahydrofuran (0,3 M) toe. Het reactiemengsel wordt gedurende één uur geroerd bij -78 °C waarna we methyliodide (5 eq.) bijvoegen.

Na twee uur roeren bij dezelfde temperatuur quenchen we de reactie met water. Extraheren met *t*-butyl methyl ether, drogen ($MgSO_4$) en indampen van de organische fase en kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 98:2) leveren ons de gewenste esters.

Deze producten worden opgelost in diëthylether (0,1 M) en toegevoegd aan een oplossing van lithiumaluminiumhydride (2 eq.) in diëthylether (0,1 M) bij 0 °C. Na twee uur roeren bij 20 °C wordt het mengsel afgekoeld tot 0 °C. Hieraan wordt opeenvolgend water, een NaOH-oplossing (15%) en opnieuw water toegevoegd. De respectievelijke hoeveelheden in ml zijn telkens het aantal mg toegevoegd $LiAlH_4$. De afgewerkte reactie wordt gedurende een uur geroerd bij 20 °C en de bekomen witte neerslag filtreren we af over celiet®. Na wassen van de celietlaag met EtOAc wordt het solvent verwijderd onder verminderde druk. Zuivering door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 8:2) levert ons de zuivere alcoholen. Rendement **III.1** 90%.

Ozonisatie en Noyori acetalisatie van de hexenylketen



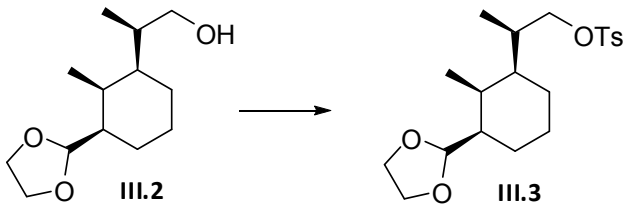
Procedure :

Het alkeen (1 eq.) wordt opgelost in een 1:1-mengsel van dichloormethaan en methanol (0,1 M). Een weinig pyridine (0,5 eq.) wordt hieraan toegevoegd. Bij -40 °C wordt een ozonstroom door het roerende mengsel gestuurd. Bij lichte kleurverandering (blauw) wordt het ozongas vervangen door stikstof en gedurende 5 minuten aangehouden. Na opwarmen tot -20 °C voegen we dimethylsulfide toe en roeren gedurende drie uur bij 20 °C.

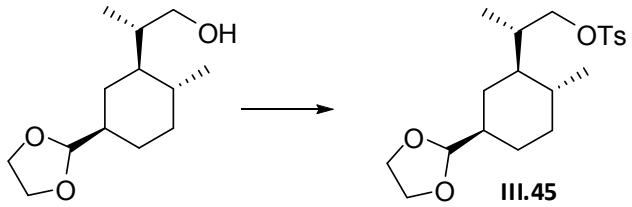
Na indampen van het mengsel wordt *tert*-butylmethylether en water toegevoegd. Na extractie van de waterige fase met *tert*-butylmethylether worden de verzamelde orgaische fasen gedroogd met $MgSO_4$ en geconcentreerd onder verminderde druk.

Het bekomen ruwe aldehyde wordt meteen opgelost in dichloormethaan (0,1M). Bij 0 °C worden $(-CH_2OTMS)_2$ (2 eq.) en TMSOTf (katalytsiche hoeveelheid) toegevoegd. Na twee uur roeren wordt de reactie gequencht met water en geëxtraheerd met dichloormethaan. Drogen met $MgSO_4$ en indampen onder verminderde druk levert ons het ruwe acetaal. Deze wordt gezuiverd door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 75:25). Rendement **III.2** 58%.

Tosylering van de alcohol



III.2 **III.3**



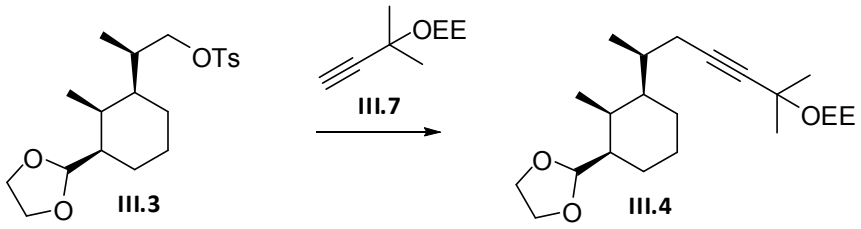
III.45

Procedure :

Aan een oplossing van de alcohol (1 eq.) in CH_2Cl_2 (0,1 M) wordt bij 0 °C toegevoegd : Et_3N (4 eq.), tosylchloride (3 eq.) en een katalytische hoeveelheid 4-dimethylaminopyridine. We roeren dit mengsel gedurende vier uur bij 20 °C en werken af door toevoegen van water.

Extractie van de waterige fase met CH_2Cl_2, drogen van de bekomen organische fase over $MgSO_4$ en kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 80:20) van het geconcentreerde product, leveren ons het gewenste tosylaat. Rendement **III.3** 85%, **III.45** 73%.

Substitutie van het tosylaat met de alkynzijketenprecursor III.7



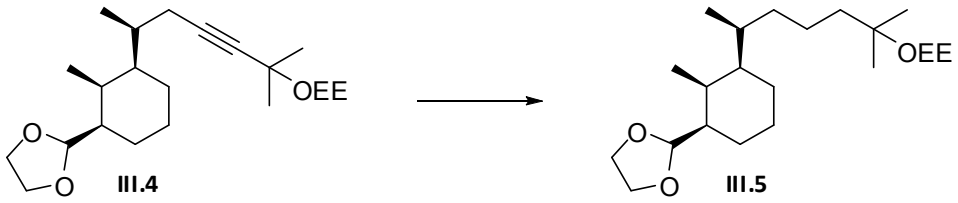
Procedure :

De benodigde natriumhydride (9 eq.), bekomen door de respectievelijke dispersie te wassen met hexaan, wordt opgelost in dimethylsulfoxide (0,8 M). Na de hevige gasontwikkeling wordt dit mengsel opgewarmd tot 60 °C en geroerd gedurende twee uur. Na afkoelen tot 20 °C voegen we het alkyn **III.7** (8,5 eq.) toe en roeren

verder gedurende één uur bij 20 °C. Aan dit mengsel wordt een oplossing van het tosylaat (1 eq.) in dimethylsulfoxide (0,25 M) toegevoegd.

Na twee uur roeren bij 20 °C wordt de reactie uitgegoten in een verzadigde ammoniumchloride-oplossing. Na extractie met *tert*-butylmethylether worden de bekomen organische fasen gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt onder verminderde druk. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (pentaan:EtOAc – 97:3) en HPLC (*iso*-octaan:EtOAc – 93:7) levert ons het gewenste alkyn in zuivere staat. Rendement **III.4** 85%.

Hydrogenatie van de C-C driedubbele binding



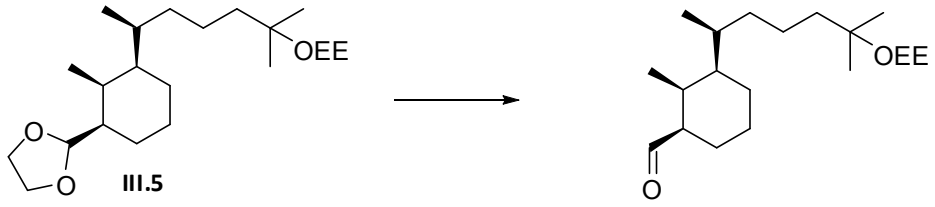
III.4 **III.5**

Procedure :

Het alkyn (1 eq.) lossen we op in EtOAc (0,1 M). Hieraan voegen we moleculaire zeven in poedervorm (3 eq., 4 Å) en $PtO_2.xH_2O$ (5 mol%, Pt-content 79-84%) toe. De kolf wordt gespoeld met H_2-gas en overnacht geroerd onder een atmosfeer van H_2 (ballon).

Na controle van het reactieverloop via TLC (met de anisaldehyde-ontwikkelaar / zie boven) wordt het mengsel afgefiltreerd over een celietlaag®. Na wassen van de filterkoek met EtOAc wordt het solvent verwijderd onder verminderde druk. Het bekomen product is zuiver. Rendement **III.5** 94%.

Zure ontscherming van het dioxolaan



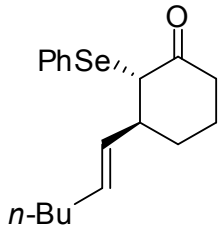
III.5

Procedure :

Het acetaal (1 eq.) wordt opgelost in aceton (0,1 M) waaraan 5% water is toegevoegd. Hieraan wordt een katalytische hoeveelheid p-tolueensulfonzuur toegevoegd waarna het mengsel gedurende twee uur wordt geroerd bij refluxtemperatuur. Na toevoegen van ethylacetaat wordt het mengsel gedeeltelijk geconcentreerd onder verminderde druk. De bekomen oplossing wordt gewassen met een verzadigde natriumbicarbonaat-oplossing. Drogen en indampen van de organische fase levert ons het aldehyde die onmiddellijk wordt onderworpen aan de Wittigreactie.

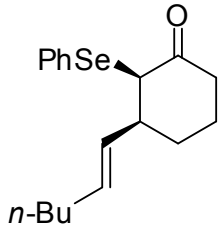
VI.3 Spectrale gegevens

VI.3.1 α-Fenylselenylketonen



FV133 – II.13

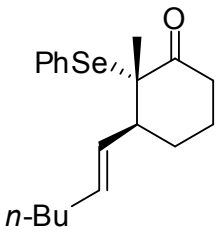
BF: $C_{18}H_{24}OSe$
MW: 335,34 g mol^{-1}
Rf : 0,47 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,53 (2H, s); 7,28 (3H, m); 5,44 (1H, dt – J = 15,6/6,5); 5,37 (1H, dd – 15,6/6,4); 3,78 (1H, m); 3,06 (1H, ddd – 14,7/11,5/7,1); 3,00 (1H, m); 2,26 (1H, m); 2,09 (1H, m); 1,97 (2H, m); 1,87 (2H, m); 1,67 (1H, m); 1,28 (4H, m); 0,86 (3H, t – J = 7,1).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 207,7 (C); 134,2 (2 x =CH); 132,4 (=CH); 130,6 (=CH); 129,1 (2 x =CH); 128,0 (=CH); 127,6 (C); 54,5 (CH); 45,5 (CH); 37,3 (CH_2); 32,2 (CH_2); 31,3 (CH_2); 27,6 (CH_2); 22,0 (2 x CH_2); 13,8 (CH_3).



FV134 – II.12

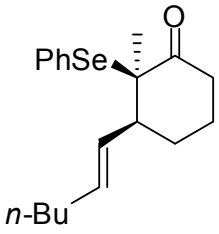
BF: $C_{18}H_{24}OSe$
MW: 335,34 g mol^{-1}
Rf : 0,41 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,51 (2H, dt – J = 5,3/1,5); 7,25 (3H, m); 5,58 (1H, dd – J = 15,5/6,1); 5,54 (1H, dt – 15,5/5,8); 3,80 (1H, m); 3,06 (1H, ddd – 14,5/12,5/6,3); 2,72 (1H, m); 2,25 (1H, m); 2,06 (3H, m); 1,78 (2H, m); 1,68 (1H, m); 1,34 (4H, m); 0,90 (3H, t – J = 7,1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 207,2 (C); 134,4 (2 x =CH); 132,0 (=CH); 130,4 (=CH); 129,0 (2 x =CH); 127,9 (=CH); 128,7 (C); 58,6 (CH); 45,1 (CH); 36,7 (CH_2); 32,1 (CH_2); 31,4 (CH_2); 27,8 (CH_2); 24,7 (CH_2); 22,1 (CH_2); 13,8 (CH_3).



FV136 – II.14

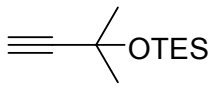
BF: $C_{19}H_{26}OSe$
MW: 349,37 g mol^{-1}
Rf : 0,43 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,44 (2H, dt – J = 5,3/1,5); 7,25 (3H, m); 5,58 (1H, dd – J = 15,5/6,1); 5,54 (1H, dt – 15,5/5,8); 3,80 (1H, m); 3,06 (1H, ddd – 14,5/12,5/6,3); 2,72 (1H, m); 2,25 (1H, m); 2,06 (3H, m); 1,78 (2H, m); 1,68 (1H, m); 1,34 (4H, m); 0,90 (3H, t – J = 7,1).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 207,2 (C); 134,4 (2 x =CH); 132,0 (=CH); 130,4 (=CH); 129,0 (2 x =CH); 127,9 (=CH); 128,7 (C); 58,6 (C); 45,1 (CH); 36,7 (CH_2); 32,1 (CH_2); 31,4 (CH_2); 27,8 (CH_2); 24,7 (CH_2); 22,1 (CH_2); 13,8 (CH_3).



FV136 – II.15

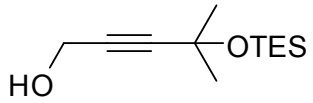
BF: $C_{19}H_{26}OSe$
MW: 349,37 g mol^{-1}
Rf : 0,43 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,44 (2H, dt – J = 7,9/1,0); 7,35 (1H, dd – J = 7,3/7,6); 7,26 (2H, dd – J = 7,9/7,6); 5,69 (1H, dd – J = 15,2/8,1); 5,52 (1H, dt – 15,2/6,8); 3,48 (1H, td – J = 14,3/6,2); 2,30 (2H, m); 2,08 (4H, m); 1,74 (1H, m); 1,67 (1H, dt – J = 14,0/4,0); 1,38 (4H, m); 1,33 (3H, s); 0,92 (3H, t – J = 7,1).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 206,5 (C); 137,6 (2 x =CH); 133,2 (=CH); 129,5 (=CH); 129,0 (=CH); 128,7 (2 x =CH); 125,9 (C); 60,5 (C); 52,6 (CH); 36,9 (CH_2); 32,2 (CH_2); 31,4 (CH_2); 29,2 (CH_2); 25,2 (CH_2); 22,1 (CH_2); 13,8 (CH_3).

VI.3.2 Zijketenfragmenten



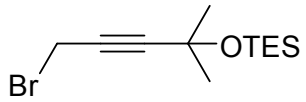
FV745 – III.16

BF: $C_{11}H_{22}OSi$
MW: 198,38 g mol^{-1}
Rf : 0,68 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2,38 (1H, s); 1,49 (6H, s); 0,96 (9H, t – J = 8,0); 0,67 (6H, q – J = 8,0).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):
IR : 3308 (m), 2984 (m), 2953 (m), 2876 (m), 1458 (m), 1414 (w), 1378 (m), 1360 (m), 1237 (m), 1221 (m), 1162 (vs), 1039 (vs), 1004 (s), 973 (w), 928 (m), 790 (s), 741 (vs), 725 (vs), 703 (s), 654 (s), 627 (s) cm^{-1}.
MS : 183 (6), 169 (100), 143 (11), 139 (2), 111 (96), 103 (16), 83 (53), 75 (85), 59 (24), 47 (75), 41 (33).



FV743 – III.35

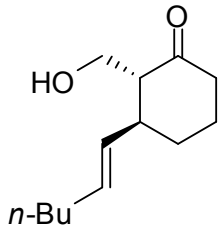
BF: $C_{12}H_{24}O_2Si$
MW: 228,40 g mol^{-1}
Rf : 0,42 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4,28 (2H, d – J = 6,2); 1,48 (6H, s); 0,96 (9H, t – J = 8,0); 0,89 (1H, s); 0,66 (6H, q – J = 8,0).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 91,3 (-C≡); 80,3 (-C≡); 66,2 (C); 51,2 (CH_2); 32,9 (CH_3); 7,0 (CH_3); 6,1 (CH_2Si).
IR : 3368 (w), 2982 (w), 2954 (m), 2875 (m), 1458 (w), 1414 (w), 1377 (m), 1359 (m), 1240 (s), 1160 (vs), 1113 (w), 1033 (vs), 1002 (vs), 897 (m), 763 (s), 741 (vs), 725 (vs), 692 (s) cm^{-1}.
MS : 221 (1), 203 (1), 165 (1), 149 (1), 135 (1), 107 (6), 95 (7), 75 (100), 59 (34), 43 (13).



FV744 – III.36

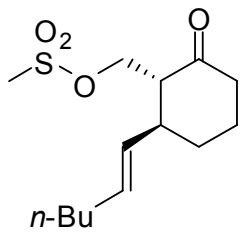
BF: $C_{12}H_{23}BrOSi$
MW: 291,30 g mol^{-1}
Rf : 0,65 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3,93 (2H, s); 1,47 (6H, s); 0,97 (9H, t – J = 7,8); 0,67 (6H, q – J = 7,8).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 92,2 (-C≡); 77,3 (-C≡); 66,2 (C); 32,7 (CH_3); 14,6 (CH_2); 6,9 (CH_3); 6,0 (CH_2Si).
IR : 2983 (w), 2953 (m), 2875 (m), 2238 (vw), 1457 (w), 1414 (w), 1377 (w), 1359 (w), 1247 (s), 1208 (m), 1161 (vs), 1067 (w), 1035 (vs), 1003 (vs), 973 (w), 900 (w), 759 (s), 741 (vs), 725 (vs), 675 (m), 615 (s) cm^{-1}.
MS : 277 (7), 263 (89), 233 (4), 219 (1), 205 (25), 177 (24), 167 (31), 143 (33), 137 (13), 115 (29), 87 (67), 75 (100), 59 (40), 45 (51).

VI.3.3 Synthese van de bouwsteen II.36



FV320 – II.16

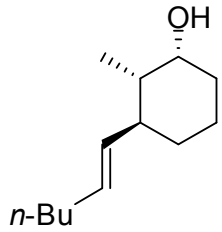
BF: $C_{13}H_{22}O_2$
MW: 210,31 g mol^{-1}
OR: $[\alpha]_D$ = -10,0° - $[\alpha]_{365}$ = -° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
Rf : 0,38 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
^{1}H NMR (500 MHz, C_6D_6): 5,29 (1H, dt – J = 15,2/6,7); 5,01 (1H, ddt – J = 15,2/8,8/1,2); 3,85 (1H, ddd – J = 11,6/8,0/3,2); 3,73 (1H, dt – J = 11,6/6,4); 2,85 (1H, dd – J = 8,0/6,4); 2,15 (1H, m); 2,04 (1H, dddd – J = 11,7/11,5/8,8/3,7); 1,86 (3H, m); 1,75 (1H, tdd – J = 13,4/6,0/1,0); 1,45 (2H, m); 1,22 (4H, m); 1,19 (1H, tt – J = 13,5/3,7); 1,11 (1H, tdd – J = 13,4/11,5/3,7); 0,85 (3H, t – J = 7,1).
^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6): 212,7 (C=O); 132,4 (=CH); 131,8 (=CH); 60,6 (CH_2); 56,5 (CH); 45 (CH); 41,9 (CH_2); 32,6 (CH_2); 32,4 (CH_2); 31,8 (CH_2); 25,7 (CH_2); 22,5 (CH_2); 14,1 (CH_3).
IR : 3493 (br, m); 2929 (vs); 2871 (vs); 1701 (vs); 1459 (m); 1328 (m); 1222 (m); 1085 (m); 1052 (m); 969 (s) cm^{-1}.
MS : 210 (M^+, 3), 192 (8), 179 (100), 163 (6), 149 (13), 135 (26), 123 (54), 110 (33), 97 (21), 79 (81), 67 (97), 55 (87), 41 (99).



FV322 – II.18

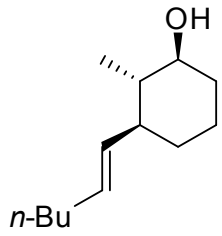
BF : $C_{14}H_{24}O_4S$
MW : 288,40 g mol^{-1}
Rf : 0,37 (*i*-octane : EtOAc / 6:4)
OR : $[\alpha]_D$ = -17,0° - $[\alpha]_{365}$ = -67,1° (c = 1,0 / MeOH)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,37 (1H, dt – J = 15,3/6,6); 4,95 (1H, dd – J = 15,3/9,0); 4,32 (1H, dd – J = 9,5/1,9); 4,21 (1H, dd – J = 9,5/5,7); 2,49 (3H, s); 2,15 (1H, m); 2,02 (1H, tdd – J = 11,8/9,0/3,7); 1,90 (2H, m); 1,75 (1H, ddd – J = 11,8/5,7/1,9); 1,69 (1H, td – J = 13,9/6,0); 1,42 (2H, m); 1,27 (4H, m); 1,15 (1H, qt – J = 14,2/3,5); 1,02 (1H, qd – J = 12,9/3,3); 0,91 (3H, t – J = 7,3).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 206,5 (C=O); 132,9 (=CH); 131,0 (=CH); 66,0 (OCH_2); 53,4 (CH); 44,4 (CH); 41,2 (CH_2); 36,3 (SCH_3); 32,4 (CH_2); 32,2 (CH_2); 31,6 (CH_2); 25,1 (CH_2); 22,4 (CH_2); 14,0 (CH_3).
IR : 2956 (s); 2931 (s); 2860 (m); 1715 (vs); 1458 (m); 1356 (vs); 1251 (vw); 1174 (vs); 974 (s); 950 (s); 823 (w); 529 (s) cm^{-1}.
MS : 289 (M^+,8), 205 (4), 192 (79), 179 (17), 163 (34), 149 (36), 135 (65), 122 (66), 107 (36), 93 (43), 79 (100), 67 (42), 55 (46), 41 (47).



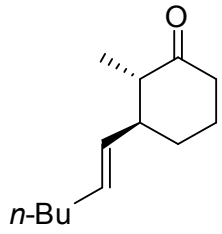
FV326 – II.20

BF : $C_{13}H_{24}O$
MW : 196,32 g mol^{-1}
Rf : 0,54 (*i*-octane : EtOAc / 6:4)
OR : $[\alpha]_D$ = -45,7° - $[\alpha]_{365}$ = -140,6° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,37 (1H, dt – J = 15,2/6,2); 5,15 (1H, ddt –J = 15,2/8,6/1,1); 3,88 (1H, br s); 1,96 (3H, m); 1,81 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,46 (2H, m); 1,35-1,24 (5H, m); 1,11 (1H, m); 0,92 (3H, d – J = 7,0); 0,87 (3H, t – J = 7,0).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 134,7 (=CH); 130,1 (=CH); 71,1 (OCH); 41,7 (CH); 40,6 (CH); 33,3 (CH_2); 33,3 (CH_2); 32,3 (CH_2); 31,9 (CH_2); 22,2 (CH_2); 19,6 (CH_2); 16,7 (CH_3); 14,0 (CH_3).
IR : 3392 (br, m); 2957 (s); 2928 (vs); 2872 (s); 1456 (m); 1376 (w); 1212 (w); 963 (w); 879 (w) cm^{-1}.
MS : 196 (M^+, <), 178 (54), 163 (8), 149 (25), 135 (56), 121 (25), 111 (50), 93 (51), 79 (52), 67 (54), 55 (54), 41 (100).



FV327 II.21

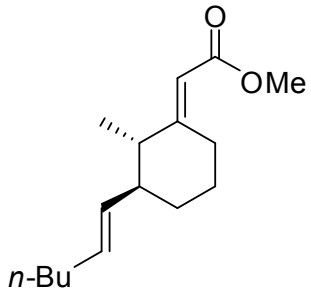
BF : $C_{13}H_{24}O$
MW : 196,32 g mol^{-1}
Rf : 0,47 (*i*-octane : EtOAc / 6:4)
OR : $[\alpha]_D$ = +12,3° - $[\alpha]_{365}$ = +32,7° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,37 (1H, dt – J = 15,2/6,7); 5,17 (1H, ddd – J = 15,2/8,5/1,2); 3,15 (1H, m); 1,96 (3H, m); 1,72 (1H, m); 1,57 (2H, m); 1,43 (1H, s); 1,37-1,20 (6H, m); 1,10 (1H, m); 1,06 (1H, m); 0,97 (3H, d – J = 6,6); 0,87 (3H, t –J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 134,01 (=CH); 130,43 (=CH); 76,09 (OCH); 47,33 (CH); 44,59 (CH); 35,48 (CH_2); 33,44 (CH_2); 32,24 (CH_2); 31,84 (CH_2); 23,90 (CH_2); 22,18 (CH_2); 16,00 (CH_3); 13,97 (CH_3).
IR : 3350 (br, m); 2958 (s); 2926 (vs); 2857 (s); 1458 (m); 1376 (w); 1358 (w); 1294 (vw); 1117 (vw); 1032 (s); 966 (vs); 858 (vw) cm^{-1}.
MS : 196 (M^+, <), 178 (22), 163 (5), 149 (22), 135 (29), 121 (42), 108 (21), 93 (40), 79 (47), 67 (52), 55 (59), 41 (100).



FV200 - II.9

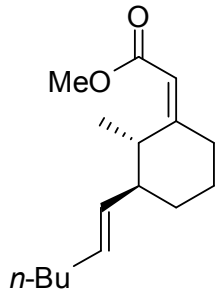
BF : $C_{13}H_{22}O$
MW : 194,32 g mol^{-1}
Rf : 0,44 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = +9,0°, $[\alpha]_{578}$ = +10,1°, $[\alpha]_{546}$ = +14,6°, $[\alpha]_{436}$ = +63,2°, $[\alpha]_{365}$ = +226,0° $[\alpha]_{302}$ = +501,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): 5,24 (1H, dt – J = 15,2/6,6); 5,05 (1H, dd – J = 15,2/8,4); 2,26 (1H, m); 1,92 (2H, m); 1,86 (1H, td – J = 13,6/6,0); 1,77 (1H, m); 1,73 (1H, m); 1,56 (1H, m); 1,48 (1H, m); 1,32 (1H, m); 1,26 (4H, m); 1,17 (1H, m); 1,11 (3H, d – J = 6,0); 0,86 (3H, t – J = 7,2).

^{13}C-NMR (125 MHz, C_6D_6): 209,5 (C=O); 133,4 (=CH); 130,9 (=CH); 50,4 (CH); 49,4 (CH); 41,5 (CH_2); 32,9 (CH_2); 32,3 (CH_2); 31, 1 (CH_2); 26,0 (CH_2); 21,6 (CH_2); 14,1 (CH_3); 13,0 (CH_3).
IR : 2930 (vs); 2863 (vs); 1712 (vs); 1450 (m); 1376 (w); 1329 (w); 1307 (w); 1216 (w); 1181 (w); 1128 (bw); 1017 (w); 969 (s) cm^{-1}.
MS : 194 (M^+, 9), 137 (4), 123 (30), 110 (19), 96 (4), 81 (45), 79 (32), 67 (100), 47 (67).



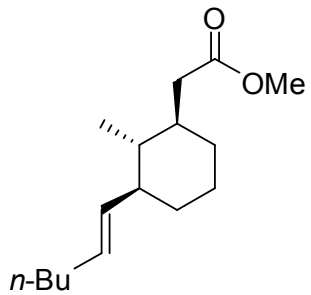
FV 663 – II.25E

BF : $C_{16}H_{26}O_2$
MW : 250,38 g mol^{-1}
Rf : 0,62 (*i*-octane : EtOAc / 6:4)
OR : $[\alpha]_D$ = -131,6° - $[\alpha]_{365}$ = -484,9° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,61 (1H, s); 5,37 (1H, dt – J = 15,1/6,6); 5,26 (1H, dd – J = 15,1/8,5); 3,71 (1H, m); 3,69 (3H, s); 1,98 (4H, m); 1,87 (1H, m); 1,78 (1H, m); 1,73 (1H, m); 1,41 (2H, m); 1,31 (4H, m); 1,01 (3H, d – J = 6,6); 0,89 (3H, t – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 167,7 (C=O); 166,7 (=C); 134,2 (=CH); 130,7 (=CH); 110,9 (=CH); 50,8 (OCH_3); 50,7 (CH); 44,3 (CH); 33,1 (CH_2); 32,2 (CH_2); 31,7 (CH_2); 30,0 (CH_2); 26,9 (CH_2); 22,2 (CH_2); 16,3 (CH_3); 13,9 (CH_3).
IR : 2929 (vs), 2862 (s), 1719 (vs), 1645 (s), 1442 (m), 1380 (w), 1308 (w), 1164 (vs), 974 (w) cm^{-1}.
MS : 250 (M^+, 5), 221 (10), 219 (10), 191 (39), 179 (5), 165 (12), 152 (14), 133 (12), 121 (18), 119 (13), 105 (19), 91 (32), 81 (49), 67 (76), 55 (41), 41 (100).
EA: calcd. C 76,75 – H 10,47 / found C 76,12 – H 10,32.



FV 196 – II.25Z

BF : $C_{16}H_{26}O_2$
MW : 250,38 g mol^{-1}
Rf : 0,50 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,64 (1H, d – J = 1,7); 5,40 (2H, m); 3,89 (1H, td – J = 7,2/2,4); 3,68 (3H, s); 2,39 (1H, m); 2,27 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,96 (2H, m); 1,86 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,43 (1H, m); 1,29 (4H, m); 1,19 (3H, d – J = 7,2); 0,88 (3H, t – J = 7,0).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 166,7 (C=O); 166,5 (=C); 133,2 (=CH); 130,7 (=CH); 114,2 (=CH); 50,9 (OCH_3); 44,3 (CH); 36,1 (CH); 33,2 (CH_2); 32,7 (CH_2); 26,0 (CH_2); 22,6 (CH_2); 22,1 (CH_2); 19,1 (CH_3); 16,8 (CH_3).
IR : 2932 (vs), 2871 (s), 1718 (vs), 1642 (s), 1458 (m), 1435 (s), 1385 (m), 1220 (s), 1162 (vs), 1122 (w), 1024 (m), 968 (m), 915 (m) cm^{-1}.
MS : 250 (M^+, 36), 221 (24), 191 (95), 179 (14), 165 (26), 152 (20), 139 (39), 133 (35), 121 (44), 105 (50), 91 (62), 79 (76), 67 (100), 55 (58).



FV 665 – II.29

BF : $C_{16}H_{28}O_2$
MW : 252,38 g mol^{-1}
Rf : 0,60 (*i*-octane : EtOAc / 6:4)
OR : $[\alpha]_D$ = -14,0° - $[\alpha]_{365}$ = -34,3° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,35 (1H, dt – J = 15,1/6,6); 5,14 (1H, dd – J = 15,1/8,5); 3,66 (3H, s); 2,57 (1H, dd – J = 14,8/4,1); 2,03 (1H, dd – J = 14,8/8,8);

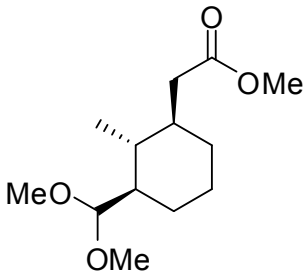
1,97 (2H, m); 1,69 (2H, m); 1,60 (2H, m); 1,48 (1H, m); 1,31 (5H, m); 1,11 (1H, qd – J = 12,9/2,8); 1,03 (1H, m); 0,88 (7H, m).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 174,1 (C=O); 135,3 (=CH); 130,1 (=CH); 51,4 (OCH_3); 48,6 (CH); 41,2 (CH); 41,0 (CH); 39,6 (CH_2); 34,1 (CH_2); 32,7 (CH_2); 32,2 (CH_2); 31,8 (CH_2); 25,6 (CH_2); 22,2 (CH_2); 17,4 (CH_3); 13,9 (CH_3).

IR : 2957 (s), 2924 (vs), 2854 (s), 1741 (vs), 1458 (m), 1438 (m), 1338 (w), 1247 (w), 1194 (m), 1169 (m), 1131 (m), 969 (m) cm^{-1}.

MS : 252 (M^+, 12), 221 (8), 192 (8), 178 (51), 167 (19), 149 (12), 136 (21), 121 (25), 108 (80), 95 (43), 81 (41), 79 (40), 67 (51), 55 (56), 41 (100).

EA: calcd. C 76,14 – H 11,18 / found C 74,67 – H 10,94.



FV 667 – II.36

BF : $C_{13}H_{24}O_4$

MW : 244,32 g mol^{-1}

Rf : 0,44 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)

OR : $[\alpha]_D$ = -4,6° - $[\alpha]_{365}$ = -19,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,32 (1H, d – J = 2,5); 3,66 (3H, s); 3,43 (3H, s), 3,39 (3H, s), 2,58 (1H, dd – J = 14,8/4,1); 2,02 (1H, dd – J = 14,8/8,8); 1,80 (1H, m); 1,75 (1H, m); 1,69 (1H, m); 1,60 (1H, m); 1,33 (1H, m); 1,19 (3H, m); 1,02 (1H, qd – J = 12,4/3,5); 0,96 (3H, d – J = 6,3).

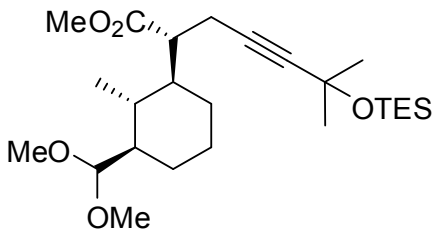
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 174,2 (C=O); 107,8 (CH); 56,8 (OCH_3); 56,0 (OCH_3); 51,4 (OCH_3); 47,0 (CH); 41,0 (CH); 39,5 (CH_2); 37,6 (CH); 32,8 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,3 (CH_2); 16,2 (CH_3).

IR : 2931 (s), 2858 (m), 1737 (vs), 1440 (m), 1372 (m), 1293 (w), 1252 (m), 1198 (m), 1168 (m), 1121 (s),1075 (s), 1019 (w), 961 (w) cm^{-1}.

MS : 243 (M^+, <), 118 (4), 149 (3), 138 (5), 121 (4), 107 (9), 95 (8), 79 (8), 75 (100), 59 (11), 47 (17), 41 (15).

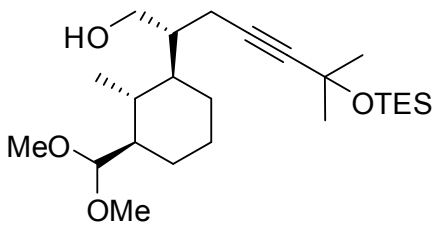
EA: calcd. C 63,91 – H 9,90 / found C 63,38 – H 9,76

VI.3.4 Synthese van de analogen I.1a en I.1a'



FV 680 – III.37

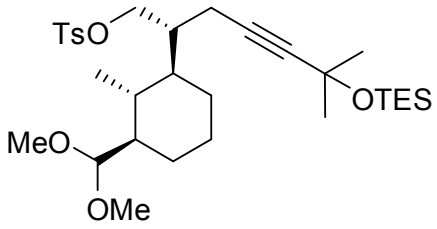
BF : $C_{25}H_{46}O_5Si$
MW : 454,72 g mol^{-1}
Rf : 0,55 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
OR : $[\alpha]_D$ = -15,1° - $[\alpha]_{365}$ = -47,8° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,32 (1H, d – J = 2,8); 3,70 (3H, s); 3,43 (3H, s), 3,39 (3H, s), 2,97 (1H, ddd – J = 9,5/4,4/3,5); 2,51 (1H, dd – J = 16,7/9,8); 2,22 (1H, dd – J = 16,7/4,4); 1,79 (2H, m); 1,56 (1H, m); 1,47 (1H, m); 1,43 (1H, m); 1,41 (6H, s); 1,33 (1H, m); 1,15 (2H, m); 1,08 (1H, qd – J = 12,3/3,5); 1,01 (3H, d – J = 6,3); 0,95 (9H, t – J = 7,9); 0,64 (6H, q – J = 7,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 174,9 (C=O); 107,8 (CH); 85,9 (-C≡); 81,2 (-C≡); 66,2 (C); 56,7 (OCH_3); 56,2 (OCH_3); 51,7 (OCH_3); 47,3 (CH); 46,0 (CH); 45,8 (CH); 34,9 (CH); 33,2 (2xCH_3); 27,0 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,4 (CH_2); 15,9 (CH_3), 14,9 (CH_3); 7,0 (CH_3); 6,2 (CH_2).
IR : 2952 (vs), 2876 (s), 2831 (m), 2240 (vw), 1739 (vs), 1542 (vw), 1451 (m), 1375 (m), 1313 (m), 1244 (s), 1165 (vs), 1078 (s), 1037 (vs), 954 (m), 926 (m), 740 (s) cm^{-1}.
MS : 425 (14), 335 (5), 219 (4), 191 (8), 159 (17), 143 (6), 117 (17), 87 (10), 75 (100), 47 (19).
EA: calcd. C 66,03 – H 10,20 / found C 65,38 – H 10,11.



FV 690 – III.38

BF : $C_{24}H_{46}O_4Si$
MW : 426,71 g mol^{-1}

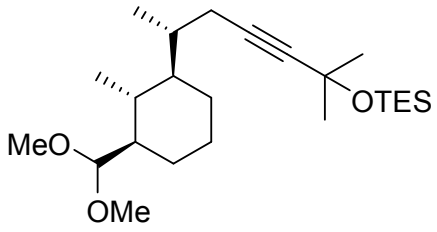
Rf : 0,42 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
OR : $[\alpha]_D$ = +1,6° - $[\alpha]_{365}$ = +10,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,33 (1H, d – J = 2,5); 3,82 (1H, ddd – J = 10,7/6,0/4,4); 3,56 (1H, dt – J = 10,7/6,6); 3,44 (3H, s), 3,40 (3H, s), 2,25 (1H, dd – J = 16,5/4,4); 2,17 (1H, m); 2,00 (1H, dd – J = 16,5/9,8); 1,80 (2H, m); 1,68 (1H, dd – J = 6,6/4,4); 1,53 (1H, m); 1,44 (6H, s); 1,42 (1H, m); 1,32 (1H, m); 1,29 (1H, m); 1,15 (2H, m); 0,99 (1H, m); 0,96 (12H, m); 0,65 (6H, q – J = 7,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 107,9 (CH); 86,9 (-C≡); 81,8 (-C≡); 66,3 (C); 66,0 (CH_2OH); 56,8 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 47,4 (CH); 44,4 (CH); 40,2 (CH); 34,7 (CH); 33,2 (2xCH_3); 25,8 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,4 (CH_2); 15,9 (CH_3), 15,7 (CH_3); 7,0 (CH_3); 6,1 (CH_2).
IR : 3432 (m), 2931 (m), 2874 (m), 1458 (m), 1375 (m), 1244 (m), 1157 (s), 1120 (m), 1070 (s), 1032 (vs), 961 (m), 767 (m), 741 (vs), 725 (vs) cm^{-1}.
MS : 379 (1), 365 (8), 333 (4), 305 (1), 263 (1), 243 (10), 213 (8), 173 (9), 145 (8), 117 (11), 103 (12), 75 (100), 47 (14).



FV 691 – III.39

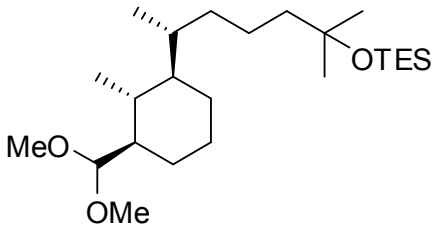
BF : $C_{31}H_{52}O_6SSi$
MW : 580,89 g mol^{-1}
Rf : 0,48 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
OR : $[\alpha]_D$ = +13,3° - $[\alpha]_{365}$ = +46,1° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,80 (2H, d – J = 8,2); 7,34 (2H, d – J = 8,2); 4,30 (1H, d – J = 2,5); 4,16 (1H, dd – J = 9,5/5,2); 3,93 (1H, t – J = 9,5); 3,42 (3H, s), 3,39 (3H, s), 2,44 (3H, s); 2,31 (1H, m); 2,21 (1H, dd – J = 17,0/4,7); 1,87 (1H, dd – J = 17,0/9,8); 1,77 (1H, m); 1,72 (1H, m); 1,40 (1H, m); 1,36 (3H, s); 1,35 (3H, s); 1,28 (3H, m); 1,07 (2H, m); 0,93 (9H, t – J = 7,9); 0,89 (3H, d – J = 6,3); 0,86 (1H, m); 0,60 (6H, q – J = 7,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 144,8 (C); 133,1 (C); 129 (2x-C=); 128,0 (2x-C=); 107,8 (CH); 87,3 (-C≡); 80,1 (-C≡); 71,3 (CH_2OH); 66,2 (C); 56,7 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 47,3 (CH); 42,7 (CH); 37,2 (CH); 34,5 (CH); 33,1 (2xCH_3); 25,6 (CH_2); 25,1 (CH_2); 24,4 (CH_2); 21,6 (CH_3), 15,5 (CH_3); 15,1 (CH_2); 7,0 (CH_3); 6,1 (CH_2).

IR : 2932 (m), 1715 (vw), 1598 (vw), 1478 (w), 1365 (s), 1244 (w), 1188 (s), 1176 (vs), 1158 (s), 1069 (s), 1034 (s), 969 (s), 834 (s), 814 (s), 742 (s), 666 (vs) cm^{-1}.
MS : 401 (1), 335 (1), 257 (26), 213 (16), 173 (6), 165 (7), 105 (6), 91 (21), 75 (100), 47 (16).



FV 692 – III.40

BF : $C_{24}H_{46}O_3Si$
MW : 410,71 g mol^{-1}
Rf : 0,59 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
OR : $[\alpha]_D$ = +2,9° - $[\alpha]_{365}$ = +13,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,33 (1H, d – J = 2,5); 3,44 (3H, s), 3,40 (3H, s), 2,19 (1H, dd – J = 16,4/3,8); 2,09 (1H, m); 1,80 (1H, dd – J = 16,4/10,1); 1,79 (2H, m); 1,64 (1H, m); 1,44 (6H, s); 1,39 (1H, m); 1,28 (1H, m); 1,14 (2H, m); 1,02 (3H, d – J = 6,6); 1,00 (1H, m); 0,96 (9H, t – J = 7,9); 0,95 (3H, d – J = 6,0); 0,88 (1H, qd – J = 12,3/3,2); 0,66 (6H, q – J = 7,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,1 (CH); 86,0 (-C≡); 82,7 (-C≡); 66,3 (C); 56,8 (OCH_3); 56,0 (OCH_3); 48,9 (CH); 47,6 (CH); 35,1 (CH); 33,3 (2xCH_3); 32,4 (CH_2); 26,0 (CH_2); 25,1 (CH_2); 24,5 (CH_3), 19,9 (CH_2); 18,9 (CH_3);15,7 (CH_3); 7,0 (CH_3); 6,3 (CH_2).
IR : 2931 (m), 2874 (m), 1458 (m), 1375 (m), 1245 (m), 1157 (vs), 1114 (m), 1073 (s), 1034 (vs), 961 (m), 904 (w), 768 (m), 741 (vs), 725 (vs) cm^{-1}.
MS : 363 (2), 349 (2), 291 (1), 249 (1), 233 (3), 205 (6), 175 (18), 147 (7), 117 (23), 105 (10), 75 (100), 47 (13).



FV 696 – III.41

BF : $C_{24}H_{50}O_3Si$
MW : 414,74 g mol^{-1}
Rf : 0,62 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)

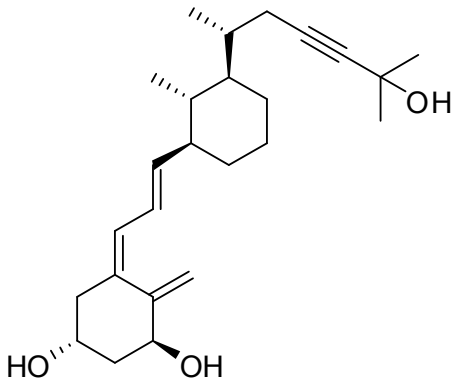
OR : $[\alpha]_D$ = +6,0° - $[\alpha]_{365}$ = +19,8° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,34 (1H, d – J = 2,8); 3,45 (3H, s), 3,40 (3H, s), 1,80 (3H, m); 1,62 (1H, m); 1,44 (2H, m); 1,40 (1H, m); 1,35 (1H, m); 1,28 (2H, m); 1,18 (6H, s); 1,15 (1H, m); 1,14 (2H, m); 0,94 (9H, t – J = 7,9); 0,91 (3H, d – J = 6,6); 0,89 (3H, d – J = 6,9); 0,89 (3H, m); 0,66 (6H, q – J = 7,9).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,2 (CH); 73,2 (C); 56,8 (OCH_3); 56,0 (OCH_3); 47,6 (CH); 45,4 (CH_2); 34,9 (CH); 32,2 (CH); 30,4 (CH_2); 30,0 (CH_3); 29,9 (CH_3); 26,2 (CH_2); 25,3 (CH_2); 24,7 (CH_2); 23,0 (CH_3), 18,7 (CH_3); 15,7 (CH_3); 7,1 (CH_3); 6,8 (CH_2).

IR : 2931 (s), 2847 (m), 1459 (m), 1377 (m), 1364 (m), 1233 (m), 1212 (m), 1159 (m), 1123 (m), 1073 (vs), 1042 (vs), 1016 (s), 961 (s), 741 (vs), 721 (vs) cm^{-1}.

MS : 382 (1), 353 (2), 219 (2), 173 (17), 163 (7), 135 (5), 103 (15), 75 (100), 69 (11), 47 (11).



FV 747 – I.1a'

BF : $C_{25}H_{38}O_3$

MW : 386,55 g mol^{-1}

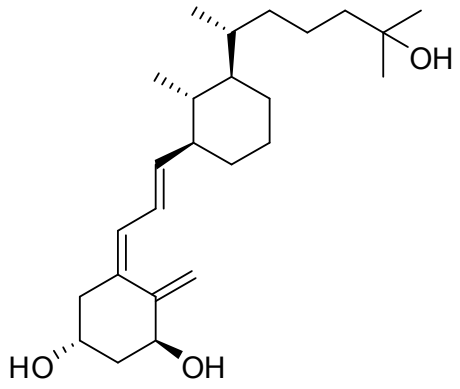
Rf : 0,40 (EtOAc)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,33 (1H, dd – J = 15,3/10,7); 6,03 (1H, d – J = 10,7); 5,52 (1H, dd – J = 15,3/8,8); 5,30 (1H, s); 4,99 (1H, s); 4,43 (1H, m); 4,22 (1H, m), 2,57 (1H, dd – J = 13,3/3,5), 2,26 (1H, dd – J = 13,3/7,6); 2,17 (1H, dd – J = 16,4/4,7); 2,08 (1H, m); 1,96 (2H, m); 1,86 (1H, dd – J = 16,4/9,5); 1,76 (1H, m); 1,62 (3H, m); 1,49 (6H, s); 1,18 (2H, m); 1,10 (1H, qd – J = 12,9/3,2); 1,00 (3H, d – J = 6,9); 0,98 (1H, m); 0,90 (1H, qd – J = 12,3/3,2); 0,86 (3H, d – J = 6,3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,5 (-C=); 140,8 (=CH); 133,6 (-C=); 129,7 (=CH); 126,3 (=CH); 112,4 (=CH_2); 85,6 (-C≡); 82,7 (-C≡); 71,3 (CHOH); 66,8 (CHOH); 65,5 (C); 49,4 (CH); 48,9 (CH); 45,2 (CH_2); 42,9 (CH_2); 38,9 (CH); 34,1 (CH_2); 32,6 (CH_2); 31,8 (2xCH); 26,2 (CH_2); 25,3 (CH_2); 19,9 (CH_2); 19,0 (CH_3); 17,4 (CH_3).

IR : 3345 (m), 2962 (m), 2923 (s), 1664 (s), 1445 (m), 1376 (m), 1360 (m), 1230 (m), 1216 (m), 1164 (s), 1096 (m), 1052 (s), 976 (m), 950 (s), 912 (m), 857 (m), 798 (w), 752 (vs), 665 (s) cm^{-1}.

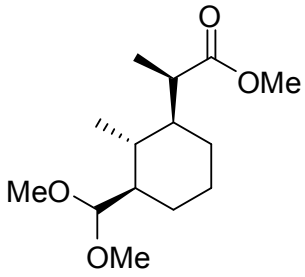
MS : 368 (4), 250 (2), 205 (2), 189 (3), 173 (3), 161 (4), 133 (39), 129 (36), 105 (36), 79 (44), 77 (32), 43 (100), 41 (47).



FV 708 – I.1a

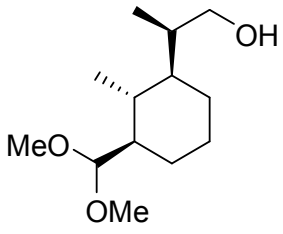
BF : $C_{25}H_{42}O_3$
MW : 390,60 g mol^{-1}
Rf : 0,69 (acetone)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,33 (1H, dd – J = 15,2/10,7); 6,03 (1H, d – J = 10,7); 5,52 (1H, dd – J = 15,2/8,9); 5,30 (1H, s); 4,99 (1H, s); 4,43 (1H, dd – J = 5,4/5,0); 4,21 (1H, m), 2,57 (1H, dd – J = 13,2/3,8), 2,26 (1H, dd – J = 13,2/7,6); 1,96 (2H, m); 1,80 (1H, m); 1,74 (1H, m); 1,62 (3H, m); 1,59 (1H, s); 1,47 (2H, m); 1,38 (1H, m); 1,28 (1H, m); 1,21 (6H, s); 1,16 (2H, m); 1,11 (2H, m); 0,92 (3H, m); 0,89 (3H, d – J = 6,9); 0,81 (3H, d – J = 6,3).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,4 (-C=); 141,1 (=CH); 133,2 (-C=); 129,7 (=CH); 126,1 (=CH); 112,2 (=CH_2); 71,2 (CHOH); 71,1 (C); 66,7 (CHOH); 49,8 (CH); 49,4 (CH); 45,1 (CH_2); 44,3 (CH_2); 42,8 (CH_2); 38,5 (CH); 34,1 (CH_2); 32,4 (CH); 30,5 (CH_2); 29,3 (CH_3); 29,2 (CH_3); 26,2 (CH_2); 25,4 (CH_2); 22,9 (CH_2); 18,6 (CH_3), 17,3 (CH_3).
IR : 3349 (s), 2931 (vs), 2862 (s), 1455 (m), 1377 (s), 1306 (m), 1208 (m), 1139 (m), 1101 (m), 1053 (vs), 1028 (vs), 976 (vs), 959 (m), 911 (s), 928 (vs), 877 (w), 756 (w), 736 (vs) cm^{-1}.
MS : 372 (7), 336 (3), 243 (1), 207 (1), 164 (14), 148 (50), 131 (36), 105 (25), 95 (42), 59 (100), 49 (34).

VI.3.5 Synthese van het analoog I.1b



FV 679 – III.9

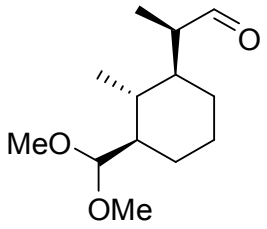
BF : $C_{14}H_{26}O_4$
MW : 258,35 g mol^{-1}
RF : 0,44 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
OR : $[\alpha]_D$ = -44,3° - $[\alpha]_{365}$ = -149,8° (c = 1,86 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,32 (1H, d – J = 1,9); 3,66 (3H, s); 3,44 (3H, s), 3,40 (3H, s), 2,83 (1H, dq – J = 7,3/3,8); 1,78 (2H, m); 1,61 (1H, m); 1,35 (2H, m); 1,29 (1H, m); 1,19 (1H, m); 1,14 (2H, m); 0,99 (3H, d – J = 7,3); 0,94 (3H, d – J = 5,7).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 177,1 (C=O); 107,9 (CH); 56,8 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 51,6 (OCH_3); 47,2 (CH); 45,5 (CH); 40,0 (CH); 34,6 (CH); 26,6 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,5 (CH_2); 15,0 (CH_3), 9,0 (CH_3).
IR : 2972 (m), 2929 (s), 2831 (m), 1736 (vs), 1449 (m), 1372 (m), 1305 (m), 1199 (s), 1140 (s), 1072 (s), 1047 (m), 962 (m), 852 (w), 768 (vw) cm^{-1}.
MS : 227 (M^+, <), 195 (2), 138 (3), 123 (1), 107 (7), 95 (3), 88 (3), 75 (100), 59 (7), 55 (7), 47 (9).



FV 677 – III.30

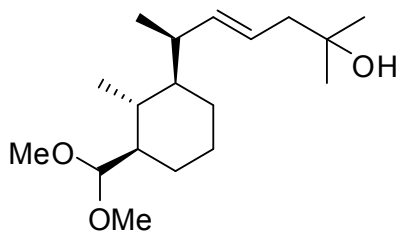
BF : $C_{13}H_{26}O_3$
MW : 230,34 g mol^{-1}
RF : 0,45 (*i*-octane : EtOAc / 3:7)
OR : $[\alpha]_D$ = -5,0° - $[\alpha]_{365}$ = -13,3° (c = 1,87 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,34 (1H, d – J = 2,5); 3,49 (2H, m); 3,44 (3H, s), 3,39 (3H, s), 2,04 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,45 (1H, m); 1,37 (1H, m); 1,32 (1H, s); 1,30 (1H, m); 1,22 (1H, m); 1,14 (2H, m); 1,00 (1H, qd – J = 12,3/2,5); 0,93 (3H, d – J = 6,0); 0,76 (3H, d – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,1 (CH); 76,3 (CH_2OH); 56,8 (OCH_3); 56,0 (OCH_3); 47,4 (CH); 43,9 (CH); 35,3 (CH); 34,6 (CH); 25,7 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,5 (CH_2); 15,5 (CH_3), 10,2 (CH_3).
IR : 3409 (br s), 2929 (vs), 2873 (s), 1448 (m), 1375 (m), 1305 (vw), 1170 (m), 1122 (m), 1072 (vs), 1044 (s), 958 (m), 913 (w), 851 (w) cm^{-1}.
MS : 149 (2), 121 (2), 109 (3), 95 (3), 81 (6), 75 (100), 67 (8), 47 (16), 41 (14).
EA: calcd. C 67,79 – H 11,38 / found C 67,80 – H 12,11.



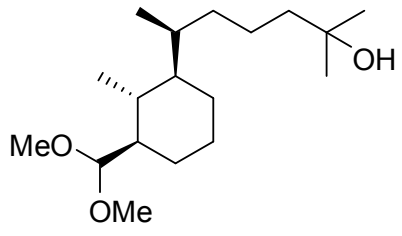
FV 682 – III.31

BF : $C_{13}H_{24}O_3$
MW : 228,32 g mol^{-1}
RF : 0,60 (*i*-octane : EtOAc / 3:7)
OR : $[\alpha]_D$ = -64,8° - $[\alpha]_{365}$ = -335,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,65 (1H, s); 4,33 (1H, d – J = 2,5); 3,44 (3H, s), 3,40 (3H, s), 2,66 (1H, qd – J = 6,9/3,2); 1,81 (1H, m); 1,76 (1H, m); 1,71 (1H, m); 1,41 (2H, m); 1,22 (2H, m); 1,15 (1H, m); 1,10 (1H, m); 0,96 (3H, d – J = 6,9); 0,96 (3H, d – J = 6,0).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 206,2 (CHO); 107,9 (CH); 56,7 (OCH_3); 56,2 (OCH_3); 47,4 (CH); 47,3 (CH); 43,2 (CH); 34,4 (CH); 26,9 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,6 (CH_2); 15,7 (CH_3), 6,5 (CH_3).
IR : 2979 (vs), 2936 (vs), 2872 (s), 2722 (vw), 1721 (vs), 1618 (vw), 1451 (m), 1403 (m), 1378 (m), 1327 (w), 1301 (w), 1256 (w), 1223 (m), 1171 (m), 1127 (s), 1070 (vs), 989 (m), 950 (s), 909 (w), 654 (w) cm^{-1}.
MS : 107 (6), 95 (6), 81 (4), 75 (100), 67 (6), 55 (9), 41 (10).



FV 684 – III.32

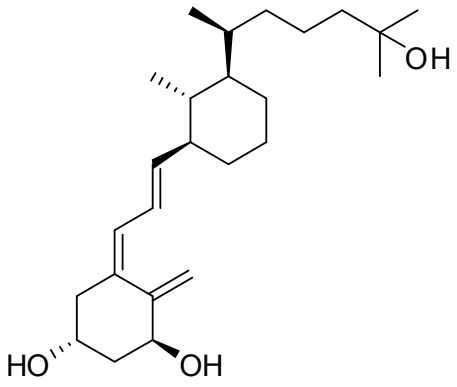
BF : $C_{18}H_{34}O_3$
MW : 298,45 g mol^{-1}
RF : 0,45 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = -23,7° - $[\alpha]_{365}$ = -73,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,55 (1H, dd – J = 15,5/6,0); 5,42 (1H, dt – J = 15,5/7,3); 4,33 (1H, d – J = 2,2); 3,44 (3H, s); 3,39 (3H, s); 2,58 (1H, m); 2,17 (2H, d – J = 7,3); 1,78 (2H, m); 1,52 (1H, m); 1,36 (1H, m); 1,30 (1H, m); 1,19 (6H, s); 1,13 (2H, m); 1,06 (1H, m); 0,97 (1H, m); 0,94 (3H, d – J = 6,3); 0,85 (3H, d – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 141,3 (=CH); 123,3 (=CH); 108,1 (CH); 70,4 (C); 56,8 (OCH_3); 56,0 (OCH_3); 48,7 (CH); 47,4 (CH); 47,1 (CH_2); 35,6 (CH); 34,9 (CH); 29,0 (**2x**CH_2); 25,9 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,6 (CH_2); 14,6 (CH_3), 11,1 (CH_3).
IR : 3416 (br w), 2967 (m), 2929 (m), 1448 (m), 1374 (m), 1202 (m), 1155 (m), 1118 (s), 1068 (vs), 961 (s), 905 (m), 753 (vs), 666 (w) cm^{-1}.
MS : 208 (3), 161 (3), 147 (1), 139 (3), 107 (10), 93 (6), 75 (100), 59 (41), 41 (13).



FV 685 – III.33

BF : $C_{18}H_{36}O_3$
MW : 300,48 g mol^{-1}
RF : 0,44 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = -9,7° - $[\alpha]_{365}$ = -28,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,33 (1H, d – J = 2,5); 3,44 (3H, s); 3,39 (3H, s); 1,79 (3H, m); 1,51 (1H, m); 1,44 (2H, m); 1,32 (4H, m); 1,21 (6H, s); 1,20 (1H, m); 1,13 (2H, m); 0,99 (1H, m); 0,95 (1H, m); 0,90 (3H, d – J = 6,6); 0,72 (3H, d – J = 6,6).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,1 (CH); 71,0 (C); 56,8 (OCH_3); 56,0 (OCH_3); 47,5 (CH); 47,2 (CH); 44,3 (CH_2); 36,3 (CH_2); 34,9 (CH); 32,1 (CH); 29,3 (**2x**CH_2); 26,0 (CH_2); 24,6 (CH_2); 24,5 (CH_2); 22,6 (CH_2); 15,5 (CH_3), 13,4 (CH_3).

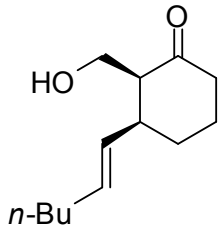
IR : 3421 (br w), 2961 (m), 2931 (m), 1462 (m), 1448 (m), 1378 (m), 1201 (m), 1164 (m), 1119 (m), 1069 (s), 959 (m), 945 (m), 752 (vs), 666 (m) cm^{-1}.
MS : 221 (2), 203 (2), 163 (1), 149 (2), 149 (2), 109 (4), 95 (7), 75 (100), 59 (20), 41 (10).



FV 689 – I.1b

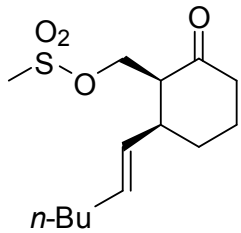
BF : $C_{25}H_{42}O_3$
MW : 390,60 g mol^{-1}
Rf : 0,74 (acetone)
OR : $[\alpha]_D$ = +24,9° - $[\alpha]_{365}$ = +61,1° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,33 (1H, dd – J = 15,1/10,7); 6,03 (1H, d – J = 10,7); 5,53 (1H, dd – J = 15,1/8,8); 5,30 (1H, s); 4,99 (1H, s); 4,43 (1H, m); 4,21 (1H, m), 2,57 (1H, d – J = 12,9), 2,25 (1H, dd – J = 12,9/7,5); 1,96 (2H, m); 1,78 (1H, m); 1,74 (1H, m); 1,64 (4H, m); 1,53 (1H, m); 1,44 (2H, t – J = 8,1); 1,32 (2H, m); 1,24 (1H, m); 1,21 (6H, s); 1,19 (1H, m); 1,08 (2H, m); 0,97 (2H, m); 0,80 (3H, d – J = 6,3); 0,72 (3H, d – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,4 (-C=); 141,1 (=CH); 133,2 (-C=); 129,7 (=CH); 126,0 (=CH); 112,2 (=CH_2); 71,2 (CHOH); 71,1 (C); 66,7 (CHOH); 49,3 (CH); 46,9 (CH); 45,1 (CH_2); 44,2 (CH_2); 42,8 (CH_2); 38,6 (CH); 36,2 (CH_2); 34,0 (CH_2); 32,2 (CH); 29,3 (CH_3); 29,2 (CH_3); 26,0 (CH_2); 24,5 (CH_2); 22,5 (CH_2); 17,0 (CH_3), 13,4 (CH_3).
IR : 3354 (s), 2961 (s), 2924 (vs), 2853 (s), 1721 (vw), 1628 (vw), 1445 (m), 1377 (m), 1300 (m), 1212 (m), 1168 (m), 1150 (m), 1054 (s), 975 (m), 959 (m), 912 (m), 737 (m) cm^{-1}.
MS : 336 (14), 318 (4), 292 (3), 260 (4), 253 (11), 212 (4), 193 (8), 165 (5), 151 (18), 129 (100), 95 (52), 59 (52), 41 (22).

VI.3.6 Synthese van de bouwsteen II.37



FV319 – II.17

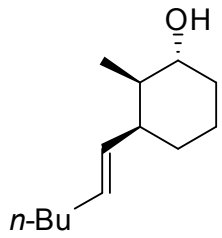
BF : $C_{13}H_{22}O_2$
MW : 210,31 g mol^{-1}
RF : 0,28 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = +7,0° - $[\alpha]_{365}$ = -° (c = 0,9 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): 5,26 (1H, dt – J = 15,2/6,4); 5,17 (1H, dd – J = 15,2/8,9); 4,00 (1H, ddd – J = 11,5/8,8/2,1); 3,34 (1H, ddd – J = 11,5/8,5/5,3); 2,42 (1H, dq – J = 8,9/3,6); 2,36 (1H, dtd – J = 8,8/5,3/1,0); 2,17 (1H, m); 1,99 (1H, m); 1,82 (3H, m); 1,58 (1H, m); 1,30 (3H, m); 1,19 (4H, m); 0,83 (3H, t – J = 7,0).
^{13}C-NMR (125 MHz, C_6D_6): 212,0 (C=O); 133,1 (=CH); 128,4 (=CH); 61,5 (CH_2); 55,8 (CH); 43,6 (CH); 41,7 (CH_2); 32,4 (CH_2); 31,8 (CH_2); 31,7 (CH_2); 22,9 (CH_2); 22,4 (CH_2); 14,0 (CH_3).
IR : 3408 (br, m); 2956 (vs); 2930 (vs); 2871 (vs); 1707 (vs); 1460 (m); 1379 (m); 1312 (m); 1238 (w); 1138 (m); 1025 (s); 969 (s) cm^{-1}.
MS : 210 (M^+, 2), 192 (10), 179 (14), 163 (6), 149 (9), 135 (32), 123 (50), 110 (98), 107 (29), 97 (47), 86 (48), 79 (83), 67 (100), 55 (82), 41 (98).



FV337 II.19

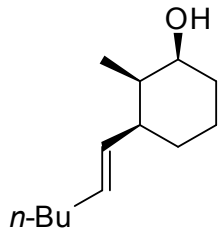
BF : $C_{14}H_{24}O_4S$
MW : 288,40 g mol^{-1}
RF : 0,37 (*i*-octane : EtOAc / 6:4)
MP : 39 °C
OR : $[\alpha]_D$ = -28,5° - $[\alpha]_{365}$ = -110,0° (c = 1,0 / MeOH)

^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): 5,32 (1H, dt – J = 15,1/6,8); 5,07 (1H, dd – J = 15,1/9,7); 4,51 (1H, dd – J = 10,2/6,5); 4,00 (1H, dd – J = 10,2/6,8); 2,61 (1H, dq – J = 9,7/3,4); 2,48 (1H, m); 2,26 (3H, s); 2,11 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,73 (1H, td – J = 13,4/6,0); 1,51 (1H, m); 1,35 (3H, m); 1,18 (4H, m); 0,84 (3H, t – J = 7,0).
^{13}C-NMR (125 MHz, C_6D_6): 208,0 (C=O); 134,9 (=CH); 126,3 (=CH); 68,0 (OCH_2); 52,4 (CH); 43,4 (CH); 41,5 (CH_2); 36,2 (SCH_3); 32,3 (CH_2); 31,5 (CH_2); 31,2 (CH_2); 22,9 (CH_2); 22,3 (CH_2); 13,9 (CH_3).
IR : 2956 (s); 2932 (s); 2873 (m); 1711 (vs); 1459 (w); 1358 (vs); 1210 (vw); 1177 (vs); 1142 (vw); 959 (vs); 866 (w); 825 (w); 528 (m) cm^{-1}.
MS : 256 (5), 223 (4), 208 (14), 192 (24), 149 (24), 135 (16), 123 (14), 105 (16), 91 (35), 79 (56), 67 (51), 55 (76), 41 (100).



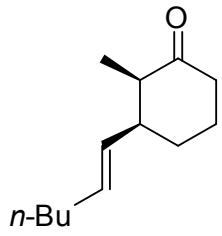
FV338 – II.22

BF : $C_{13}H_{24}O$
MW : 196,32 g mol^{-1}
RF : 0,47 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -40,3° - $[\alpha]_{365}$ = -130,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,40 (2H, m); 3,56 (1H, td – J = 7,7/3,8); 2,41 (1H, m); 2,20 (2H, m); 1,85 (1H, m); 1,59 (3H, m); 1,50 (2H, m); 1,41-1,28 (5H, m); 0,90 (3H, d – J = 6,9); 0,89 (3H, t – J = 6,5).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 131,2 (=CH); 130,9 (=CH); 72,4 (CH); 41,8 (CH); 41,6 (CH); 32,7 (CH_2); 32,5 (CH_2); 31,9 (CH_2); 29,6 (CH_2); 22,2 (CH_2); 20,4 (CH_2); 14,5 (CH_3); 14,0 (CH_3).
IR : 3349 (br, m); 2956 (s); 2928 (vs); 2872 (s); 1460 (m); 1377 (w); 1142 (w); 1042 (m); 1017 (m); 967 (s) cm^{-1}.
MS : 196 (M^+,4), 178 (14), 163 (4), 149 (17), 135 (22), 121 (42), 111 (39), 93 (42), 79 (48), 67 (47), 55 (49), 41 (100).



FV339 – II.23

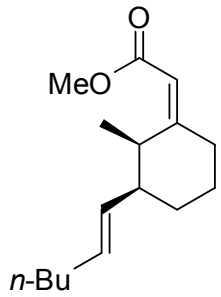
BF : $C_{13}H_{24}O$
MW : 196,32 g mol^{-1}
RF : 0,47 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = +12,3° - $[\alpha]_{365}$ = +32,7° (c = 1,0 / $CDCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,41 (1H, dd – J = 15,5/5,3); 5,38 (1H, dt – J = 15,5/5,8); 3,72 (1H, dt – J = 10,6/4,1); 2,11 (1H, m); 1,97 (3H, m); 1,72 (1H, m); 1,59 (1H, m); 1,42 (1H, m); 1,37-1,20 (7H, m); 0,87 (3H, t – J = 6,8); 0,80 (3H, d – J = 7,0).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 133,3 (=CH); 129,5 (=CH); 73,6 (CH); 42,8 (CH); 39,8 (CH); 32,4 (CH_2); 31,9 (CH_2); 29,0 (CH_2); 24,8 (CH_2); 23,2 (CH_2); 22,2 (CH_2); 14,0 (CH_3); 6,7 (CH_3).
IR : 3350 (br, m); 2929 (vs); 2860 (s); 1466 (m); 1447 (m); 1378 (w); 1342 (w); 1301 (w); 1119 (w); 1053 (m); 1016 (m); 968 (s) cm^{-1}.
MS : 196 (M^+,<), 178 (40), 163 (6), 149 (22), 135 (32), 122 (28), 111 (36), 108 (25), 93 (36), 79 (50), 67 (34), 55 (51), 41 (100).



FV342 – II.10

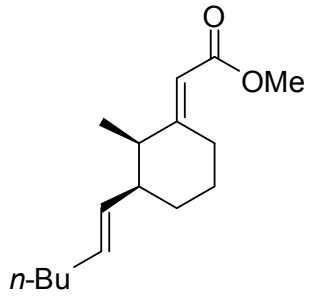
BF : $C_{13}H_{22}O$
MW : 194,32 g mol^{-1}
RF : 0,44 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -13,2°, $[\alpha]_{578}$ = -14,0°, $[\alpha]_{546}$ = -15,6°, $[\alpha]_{436}$ = -26,4°, $[\alpha]_{365}$ = -40,0°, $[\alpha]_{302}$ = -36,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): 5,32 (1H, dtd – J = 15,3/6,8/1,1) 5,20 (1H, ddd – J = 15,3/8,8/0,9); 2,36 (1H, m); 2,20 (2H, m); 1,87 (3H, m); 1,65 (1H, m); 1,44 (3H, m); 1,22 (4H, m); 0,97 (3H, dd – J = 6,8/1,3); 0,83 (3H, t – J = 7,2).

^{13}C-NMR (125 MHz, C_6D_6): 210,6 (C=O); 133,1 (=CH); 129,0 (=CH); 48,5 (CH); 47,0 (CH); 41,0 (CH_2); 32,6 (CH_2); 32,0 (CH_2); 31,1 (CH_2); 23,5 (CH_2); 22,5 (CH_2); 14,1 (CH_3); 12,9 (CH_3).
IR : 2957 (s); 2930 (vs); 2872 (s); 1713 (vs); 1448 (m); 1377 (vw); 1312 (vw); 1222 (w); 1141 (w); 1078 (w); 995 (w); 968 (m) cm^{-1}.
MS : 194 (M^+,8), 179 (2), 149 (5), 138 (3), 123 (34), 110 (22), 95 (14), 81 (57), 67 (67), 55 (49), 49 (100), 41 (93).



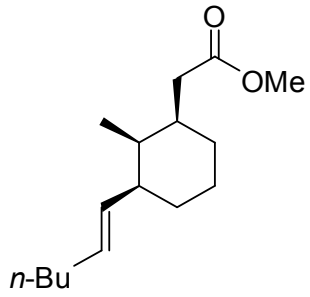
FV198 – II.27Z

BF : $C_{16}H_{26}O_2$
MW : 250,38 g mol^{-1}
RF : 0,55 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -83,5° - $[\alpha]_{365}$ = -281,5° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
UV : λ_{max} **=** 222 nm (MeOH)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,56 (1 H, d – J = 1,70); 5,38 (2H, m); 3,97 (1H, m); 3,64 (3H, s); 2,35 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,02 (3H, m); 1,87 (1H, m); 1,54 (2H, m); 1,38 (1H, m); 1,32 (4H, m); 0,97 (3H, d – J = 7,10); 0,88 (3H, t – J = 7,00).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 167,9 (C=); 166,8 (C=); 132,7 (=CH); 129,8 (=CH); 112,2 (=CH); 50,6 (CH); 43,8 (CH); 35,8 (CH); 32,4 (CH_2); 32,3 (CH_2); 31,6 (CH_2); 27,1 (CH_2); 25,0 (CH_2); 22,1 (CH_2); 13,8 (CH_3); 12,7 (CH_3).
IR : 2932 (vs); 2860 (s); 1719 (s); 1645 (s); 1464 (m); 1435 (s); 1380 (m); 1222 (s); 1149 (vs) cm^{-1}.
MS : 250 (M^+, 48), 235 (4), 221 (20), 191 (100), 179 (16), 165 (30), 152 (26), 139 (36), 121 (38), 107 (43), 91 (63), 81 (90), 67 (98), 55 (52).



FV199 – II.27E

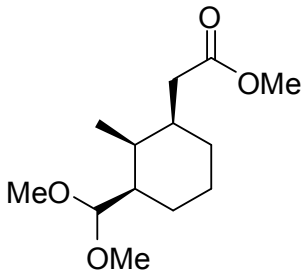
BF : $C_{16}H_{26}O_2$
MW : 250,38 g mol^{-1}
RF : 0,51 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -29,1° - $[\alpha]_{365}$ =)87,4° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
UV : λ_{max} **=** 223 nm (MeOH)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,59 (1 H, s); 5,39 (1H, dt – J = 15,1/6,6); 5,32 (1H, dd – J = 15,1/7,7); 3,69 (3H, s); 2,91 (1H, ddd – J = 13,8/6,9/4,8); 2,78 (1H, ddd – J = 13,8/6,9/4,8); 2,38 (1H, m); 1,35 (1H, m); 1,97 (2H, m); 1,78 (1H, m); 1,63 (1H, m); 1,50 (1H, m); 1,31 (4H, m); 0,96 (3H, d –J = 7,0); 0,88 (3H, t – J = 7,1).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 167,3 (C=); 166,8 (C=); 131,1 (=CH); 130,8 (=CH); 112,2 (=CH); 50,7 (OCH_3); 45,9 (CH); 44,2 (CH); 32,2 (CH_2); 31,7 (CH_2); 28,5 (CH_2); 26,8 (CH_2); 25,2 (CH_2); 22,0 (CH_2); 14,5 (CH_3); 13,8 (CH_3).
IR : 2930 (vs); 2859 (vs); 1720 (vs); 1647 (vs); 1434 (m); 1386 (m); 1219 (vs); 1158 (vs) cm^{-1}.
MS : 250 (7), 221 (7), 191 (35), 165 (10), 152 (13), 133 (11), 121 (17), 93 (28), 79 (49), 67 (89), 55 (48), 41 (100).



FV 316 – II.31

BF : $C_{16}H_{28}O_2$
MW : 252,38 g mol^{-1}
Rf : 0,50 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -20,4° - $[\alpha]_{365}$ = -67,1° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

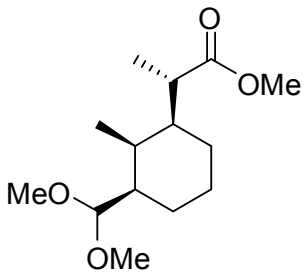
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,34 (2H, m); 3,65 (3H, s); 2,23 (1H, dd – J = 14,7/7,2); 2,17 (1H, dd – J = 14,7/7,7); 2,14 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,97 (2H, q – J = 6,7); 1,78 (1H, m); 1,72 (1H, m); 1,40 (2H, m); 1,30 (6H, m); 1,16 (1H, qd – J = 12,4/3,5); 0,87 (3H, d – J = 7,0); 0,68 (3H, d – J = 7,1).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 173,8 (C=O); 134,4 (=CH); 129,0 (=CH); 51,4 (OCH_3); 44,6 (CH); 39,4 (CH_2); 38,8 (CH); 36,8 (CH); 32,4 (CH_2); 31,9 (CH_2); 26,0 (CH_2); 25,9 (CH_2); 24,7 (CH_2); 22,2 (CH_2); 13,9 (CH_3); 6,6 (CH_3).
IR : 2956 (s), 2925 (vs), 2857 (s), 1741 (vs), 1436 (m), 1376 (w), 1340 (w), 1264 (m), 1171 (m), 1120 (w), 970 (m) cm^{-1}.
MS : 252 (11), 221 (5), 192 (5), 178 (41), 167 (12), 149 (8), 136 (15), 121 (16), 108 (52), 94 (43), 81 (38), 79 (40), 67 (49), 55 (56), 41 (100).



FV 702 – II.34

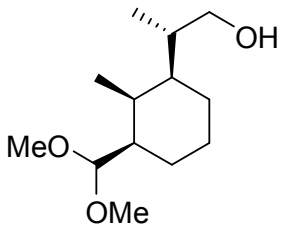
BF : $C_{13}H_{24}O_4$
MW : 244,32 g mol^{-1}
Rf : 0,40 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
OR : $[\alpha]_D$ = -11,2° - $[\alpha]_{365}$ = -37,5° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,15 (1H, d – J = 8,8); 3,66 (3H, s); 3,30 (6H, s); 2,25 (1H, dd – J = 14,8/6,3); 2,19 (1H, dd – J = 14,8/7,9); 1,95 (2H, m); 1,76 (2H, m); 1,55 (1H, m); 1,41 (1H, m); 1,27 (1H, qt – J = 12,9/4,0); 1,15 (2H, m); 0,74 (3H, d – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 173,7 (C=O); 105,6 (CH); 52,8 (OCH_3); 52,5 (OCH_3); 51,4 (OCH_3); 43,3 (CH); 39,3 (CH_2); 38,6 (CH); 32,1 (CH); 26,1 (CH_2); 25,7 (CH_2); 21,4 (CH_2); 6,8 (CH_3).
IR : 2923 (m), 2858 (w), 1736 (vs), 1437 (m), 1386 (w), 1271 (m), 1172 (m), 1148 (s), 1132 (vs), 1098 (s), 1011 (m), 964 (m), 933 (w) cm^{-1}.
MS : 213 (1), 181 (3), 138 (3), 107 (5), 93 (2), 75 (100), 47 (10), 41 (10).

VI.3.7 Synthese van het analoog I.1c



FV 725 – III.12

BF : $C_{14}H_{26}O_4$
MW : 258,35 g mol^{-1}
RF : 0,43 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
OR : $[\alpha]_D$ = -4,0° - $[\alpha]_{365}$ = -15,7° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,17 (1H, d – J = 8,8); 3,66 (3H, s); 3,32 (3H, s), 3,30 (3H, s), 2,30 (1H, dq – J = 10,9/7,0); 2,11 (1H, m); 1,72 (2H, m); 1,55 (2H, m); 1,22 (3H, m); 1,16 (1H, m); 1,11 (3H, d – J = 7,0); 0,70 (3H, d – J = 7,0).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 177,1 (C=O); 105,7 (CH); 52,7 (OCH_3); 52,6 (OCH_3); 51,4 (OCH_3); 44,2 (CH); 43,3 (CH); 42,8 (CH); 28,4 (CH); 25,7 (CH_2); 25,2 (CH_2); 21,7 (CH_2); 14,9 (CH_3), 6,3 (CH_3).
IR : 2928 (m), 2828 (vw), 1735 (vs), 1444 (m), 1374 (w), 1311 (vw), 1265 (m), 1248 (m), 1192 (m), 1170 (s), 1151 (s), 1130 (vs), 1111 (s), 1049 (vs), 1000 (m), 959 (m), 908 (w), 878 (w) cm^{-1}.
MS : 227 (1), 195 (3), 163 (1), 135 (3), 107 (4), 81 (2), 75 (100), 47 (8), 41 (8).



FV 725

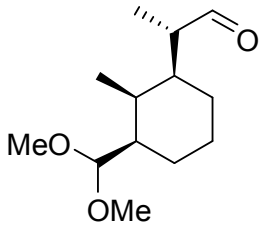
BF : $C_{13}H_{26}O_3$
MW : 230,34 g mol^{-1}
RF : 0,44 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = -7,4° - $[\alpha]_{365}$ = -25,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,17 (1H, d – J = 8,8); 3,70 (1H, m); 3,51 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,30 (3H, s); 2,10 (1H, m); 1,77 (1H, m); 1,68 (1H, ddt – J = 12,3/8,8/3,5);

1,59 (1H, m); 1,53 (1H, m); 1,44 (1H, m); 1,26 (1H, s); 1,20 (1H, m); 1,16 (2H, m); 1,07 (1H, qd – J = 12,6/3,8); 0,98 (3H, d – J = 6,9); 0,72 (3H, d – J = 7,3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 105,8 (CH); 66,6 (CH_2OH); 52,8 (OCH_3); 52,6 (OCH_3); 43,6 (CH); 43,1 (CH); 37,2 (CH); 29,3 (CH); 26,0 (CH_2); 23,9 (CH_2); 21,7 (CH_2); 14,8 (CH_3), 6,7 (CH_3).

IR : 3414 (m), 2923 (s), 2829 (m), 1415 (m), 1444 (m), 1384 (m), 1365 (m), 1277 (vw), 1192 (vw), 1145 (s), 1125 (s), 1092 (s), 1044 (vs), 987 (m), 955 (m), 909 (m), 869 (m), 754 (s), 666 (w) cm^{-1}.

MS : 199 (1), 149 (1), 109 (2), 95 (2), 81 (2), 75 (100),55 (6), 47 (10), 41 (11).



FV 729

BF : $C_{13}H_{24}O_3$

MW : 228,32 g mol^{-1}

RF : 0,54 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)

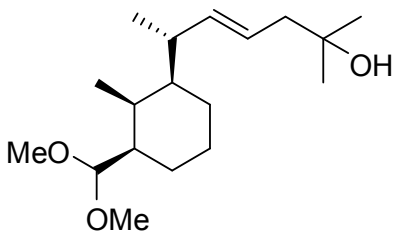
OR : $[\alpha]_D$ = -27,1° - $[\alpha]_{365}$ = -133,1° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,53 (1H, d – J = 4,1); 4,17 (1H, d – J = 8,8); 3,34 (3H, s), 3,31 (3H, s), 2,18 (1H, m); 2,11 (1H, m); 1,74 (2H, m); 1,58 (2H, m); 1,37 (1H, m); 1,26 (1H, qt – J = 12,9/3,8); 1,19 (2H, m); 1,04 (3H, d – J = 6,9); 0,73 (3H, d – J = 6,9).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 205,8 (CHO); 105,7 (CH); 53,1 (OCH_3); 52,6 (OCH_3); 49,1 (CH); 43,5 (CH); 41,9 (CH); 28,6 (CH); 25,7 (CH_2); 25,1 (CH_2); 21,7 (CH_2); 11,6 (CH_3), 6,8 (CH_3).

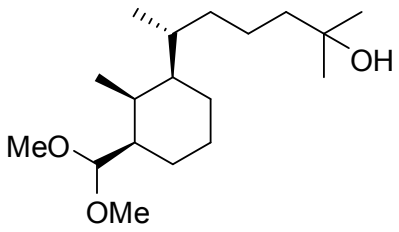
IR : 2926 (m), 2828 (w), 2695 (w), 1723 (vs), 1460 (m), 1445 (m), 1385 (m), 1370 (m), 1276 (w), 1130 (s), 1097 (s), 1049 (vs), 997 (w), 958 (m), 910 (m), 887 (m) cm^{-1}.

MS : 165 (1), 137 (2), 123 (2), 107 (4), 95 (4), 75 (100), 55 (9), 41 (11).



FV 730

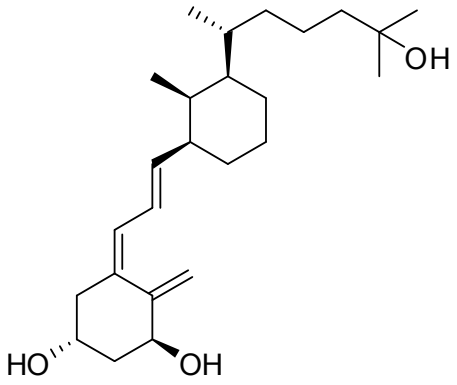
BF : $C_{18}H_{34}O_3$
MW : 298,45 g mol^{-1}
RF : 0,48 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = -4,6° - $[\alpha]_{365}$ = -9,8° (c = 0,9 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,39 (1H, dd – J = 15,2/7,3); 5,30 (1H, dt – J = 15,2/8,6); 4,17 (1H, d – J = 8,8); 3,33 (3H, s); 3,30 (3H, s); 2,15 (2H, d – J = 7,3); 2,12 (1H, m); 1,94 (1H, m); 1,74 (1H, m); 1,66 (1H, m); 1,50 (1H, m); 1,47 (1H, s); 1,19 (6H, s); 1,15 (2H, m); 1,04 (1H, tt – J = 12,6/2,8); 1,00 (1H, m); 0,96 (3H, d – J = 6,9); 0,71 (3H, d – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 141,4 (=CH); 124,1 (=CH); 105,9 (CH); 70,5 (C); 52,9 (OCH_3); 52,5 (OCH_3); 46,9 (CH_2); 46,5 (CH); 43,7 (CH); 39,9 (CH); 29,1 (CH); 29,0 (2xCH_2); 26,1 (CH_2); 25,0 (CH_2); 21,8 (CH_2); 18,8 (CH_3), 6,6 (CH_3).
IR : 3422 (w), 2966 (s), 2924 (s), 2829 (w), 1458 (m), 1445 (m), 1371 (m), 1275 (w), 1191 (m), 1147 (s), 1128 (vs), 1097 (s), 1050 (vs), 974 (s), 956 (s), 907 (m), 877 (m), 754 (m) cm^{-1}.
MS : 208 (2), 193 (2), 161 (2), 139 (6), 133 (7), 108 (12), 95 (7), 75 (100), 59 (45), 41 (14).



FV 732

BF : $C_{18}H_{36}O_3$
MW : 300,48 g mol^{-1}
RF : 0,48 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = +4,4° - $[\alpha]_{365}$ = +12,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,17 (1H, d – J = 8,8); 3,32 (3H, s); 3,30 (3H, s); 2,11 (1H, m); 1,78 (1H, m); 1,65 (1H, m); 1,61 (1H, m); 1,52 (1H, m); 1,44 (1H, s); 1,42 (2H, m); 1,25 (1H, m); 1,20 (6H, s); 1,17 (3H, m); 1,05 (1H, m); 1,00 (2H, m); 0,87 (3H, d – J = 6,6); 0,70 (3H, d – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 105,9 (CH); 71,1 (C); 52,8 (2xOCH_3); 46,6 (CH); 44,4 (CH_2); 43,7 (CH); 35,0 (CH_2); 34,3 (CH); 29,5 (CH); 29,3 (CH_2); 29,2 (CH_3); 26,3 (CH_2); 23,9 (CH_2); 21,9 (CH_2); 21,4 (CH_2); 16,8 (CH_3), 6,8 (CH_3).

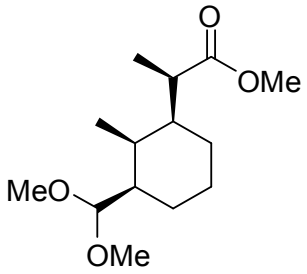
IR : 3413 (w), 2926 (s), 2858 (m), 2827 (w), 1468 (m), 1444 (m), 1377 (m), 1362 (m), 1276 (w), 1191 (m), 1148 (s), 1129 (vs), 1107 (s), 1050 (vs), 956 (m), 938 (m), 908 (m), 875 (w), 765 (vw) cm^{-1}.
MS : 251 (1), 221 (1), 203 (1), 165 (2), 149 (1), 123 (2), 109 (4), 95 (7), 75 (100), 59 (23), 47 (8).



FV 734 – I.1c

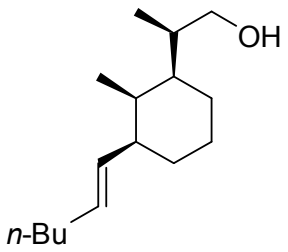
BF : $C_{25}H_{42}O_3$
MW : 390,60 g mol^{-1}
Rf : 0,73 (acetone)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,35 (1H, dd – J = 15,5/10,7); 6,04 (1H, d – J = 10,7); 5,73 (1H, dd – J = 15,5/6,9); 5,31 (1H, s); 5,00 (1H, s); 4,43 (1H, m); 4,21 (1H, m), 2,56 (1H, dd – J = 13,2/3,2), 2,27 (1H, dd – J = 13,2/6,9); 2,11 (1H, m); 1,97 (3H, m); 1,76 (1H, m); 1,65 (2H, s); 1,60 (1H, m); 1,41 (5H, m); 1,30 (1H, qd – J = 12,9/3,2); 1,24 (3H, m); 1,06 (3H, m); 0,85 (3H, d – J = 6,6); 0,66 (3H, d – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,6 (-C=); 140,3 (=CH); 133,4 (-C=); 129,9 (=CH); 125,0 (=CH); 111,9 (=CH_2); 71,1 (C); 71,0 (CHOH); 66,8 (CHOH); 46,7 (CH); 45,7 (CH); 45,0 (CH_2); 44,4 (CH_2); 42,8 (CH_2); 34,9 (CH); 34,7 (CH); 34,5 (CH_2); 29,3 (CH_3); 29,2 (CH_3); 26,3 (CH_2); 25,1 (CH_2); 23,6 (CH_2); 21,3 (CH_2); 16,7 (CH_3), 6,8 (CH_3).
MS : 372 (1), 207 (1), 191 (1), 151 (8), 148 (16), 109 (12), 95 (26), 59 (100), 43 (45).

VI.3.8 Synthese van het analoog I.1d



FV 701 – III.13

BF : $C_{14}H_{26}O_4$
MW : 258,35 g mol^{-1}
RF : 0,39 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
OR : $[\alpha]_D$ = -26,7° - $[\alpha]_{365}$ = -81,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,12 (1H, d – J = 8,8); 3,67 (3H, s); 3,29 (3H, s), 3,26 (3H, s), 2,35 (1H, dq – J = 10,4/6,9); 1,86 (1H, m); 1,80 (1H, m); 1,69 (1H, ddt – J = 12,3/8,5/3,6); 1,55 (3H, m); 1,25 (1H, qt – J = 12,9/3,8); 1,16 (1H, qd – J = 12,9/3,8); 1,12 (3H, d – J = 6,9); 1,04 (1H, qd – J = 12,9/3,8); 0,76 (3H, d – J = 7,3).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 177,1 (C=O); 105,5 (CH); 53,0 (OCH_3); 52,0 (OCH_3); 51,1 (OCH_3); 45,2 (CH); 43,3 (CH); 42,6 (CH); 31,1 (CH); 25,9 (CH_2); 22,7 (CH_2); 21,6 (CH_2); 16,1 (CH_3), 7,0 (CH_3).
IR : 2927 (m), 1735 (vs), 1445 (m), 1386 (w), 1347 (vw), 1254 (m), 1191 (s), 1167 (s), 1130 (vs), 1109 (s), 1078 (s), 1050 (vs), 1000 (m), 960 (m), 908 (w), 879 (w), 850 (w) cm^{-1}.
MS : 195 (2), 135 (2), 107 (5), 95 (3), 81 (3), 75 (100), 55 (6), 41 (10).



FV247 – III.1

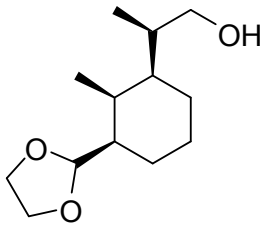
BF : $C_{16}H_{28}O_2$
MW : 238,40 g mol^{-1}
RF : 0,63 (*i*-octane : EtOAc / 6:4)
OR : $[\alpha]_D$ = -18,9° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,38 (1H, dd – J = 15,5/5,6); 5,31 (1H, dt – J = 15,5/5,7); 3,65 (1H, dd – J = 10,1/1,7); 3,47 (1H, dd – J = 10,1/6,6); 2,06 (1H, m); 1,97 (2H, q – J = 6,5); 1,87 (1H, m); 1,75 (1H; m); 1,55 (1H, m); 1,47 (1H, m); 1,42 (1H, m); 1,20-1,35 (8H, m); 1,07 (1H, dq – J = 12,6/3,6); 0,96 (3H, d – J = 6,8); 0,87 (3H, t – J = 7,0); 0,70 (3 H, d – J = 7,0).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 134,7 (CH=); 128,7 (CH=); 65,8 (CH_2O); 44,9 (CH); 43,5 (CH); 37,1 (CH); 35,1 (CH); 32,3 (CH_2); 31,7 (CH_2); 26,3 (CH_2); 25,0 (CH_2); 23,1 (CH_2); 22,0 (CH_2); 15,3 (CH_3); 13,8 (CH_3); 6,9 (CH_3).

IR : 3323 (bs); 2959 (vs); 2923 (vs); 2859 (vs); 1466 (m); 1445 (m); 1382 (m); 1030 (s); 970 (s) cm^{-1}.

MS : 238 (M^+, 13), 179 (49), 154 (14), 136 (14), 123 (32), 109 (29), 95 (77), 81 (53), 67 (57), 55 (76), 41 (100).



FV361 – III.2

BF : $C_{13}H_{24}O_3$

MW : 228,33 g mol^{-1}

RF : 0,29 (*i*-octane : EtOAc / 5:5)

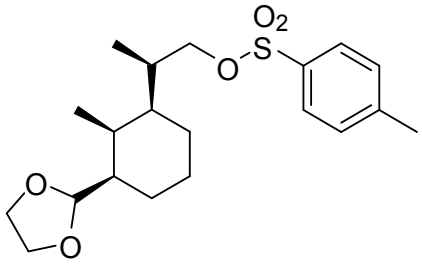
OR : $[\alpha]_D$ = -13,4° - $[\alpha]_{365}$ = -40,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): 4,66 (1H, d - J = 6,6); 3,54 (2H, m); 3,42 (1H, dd - J = 10,4; 3,8); 3,37 (2H, m); 3,25 (1H, dd - J = 10,4; 6,6); 2,37 (1H, m); 1,84 (1H, m); 1,76 (1H, m); 1,72 (1H, m); 1,47 (1H, m); 1,36 (1H, qd - J = 12,9; 4,0); 1,33 (1H, m); 1,22 (2H, m); 0,98 (1H, qd - J = 13,0; 3,8); 0,92 (3H, d - J = 6,5); 0,86 (3H, d - J = 7,3); 0,82 (1H, br s).

^{13}C-NMR (125 MHz, C_6D_6): 106,6 (CHO_2); 65,3 (CH_2O); 64,7 (CH_2O); 64,3 (CH_2O); 46,8 (CH); 43,7 (CH); 37,1 (CH); 30,9 (CH); 26,4 (CH_2); 23,7 (CH_2); 21,7 (CH_2); 15,6 (CH_3); 7,6 (CH_3).

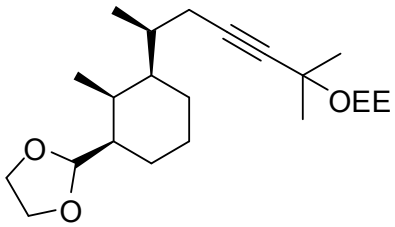
IR : 3420 (br s, m), 2968 (vs), 2924 (vs), 2881 (vs), 1469 (m), 1446 (m), 1415 (m), 1385 (m), 1162 (m), 1134 (m), 1086 (m), 1034 (s), 954 (m) cm^{-1}.

MS : 95 (3), 91 (2), 73 (100), 67 (9), 55 (10), 45 (21).



FV362 – III.3

BF : $C_{20}H_{30}O_5S$
MW : 382,51 g mol^{-1}
RF : 0,45 (*i*-octane : EtOAc / 5:5)
OR : $[\alpha]_D$ = -21,6° - $[\alpha]_{365}$ = -67,6° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (2 H, d - J = 8,2); 7,27 (2H, d - J = 8,2); 4,52 (1H, d - J = 6,0); 4,02 (2H, m); 3,86 (2H, m); 3,75 (3H, m); 2,37 (3H, s); 1,92 (1H, m); 1,71 (1H, m); 1,58 (1H, m); 1,44 (3H, m); 1,22-1,10 (3H, m); 0,97 (1H, m); 0,84 (3H, d - J = 7,0); 0,66 (3H, d - J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 144,6 (-C=); 133,2 (-C=); 129,8 (2x =CH); 127,9 (2x =CH); 106,3 (CHO_2); 73,7 (CH_2O); 64,8 (CH_2O); 64,6 (CH_2O); 46,1 (CH); 43,3 (CH); 34,4 (CH); 30,6 (CH); 25,8 (CH_2); 23,3 (CH_2); 21,7 (CH_3); 21,1 (CH_2); 15,4 (CH_3); 7,3 (CH_3).
IR : 2943 (s), 2925 (s), 2878 (s), 1598 (w), 1471 (w), 1447 (w), 1360 (vs), 1189 (vs), 1177 (vs), 1124 (w), 1097 (m), 1036 (w), 961 (s), 937 (s), 834 (m), 815 (m), 668 (s), 556 (s) cm^{-1}.
MS : 155 (6), 149 (6), 107 (3), 91 (14), 73 (100), 45 (20), 41 (11).



FV364 – III.4

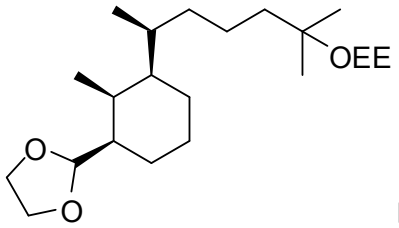
BF : $C_{22}H_{38}O_4$
MW : 366,52 g mol^{-1}
RF : 0,57 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = -47,1° - $[\alpha]_{365}$ = -141,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,04 (1H, q – J = 5,2); 4,59 (1H, d – J = 6,6); 3,86 (2H, m); 3,77 (2H, m); 3,63 (1H, dqd – 9,3/7,0/2,4); 3,43 (1H, dq – J = 9,3/7,0); 2,21 (1H, dt – J = 16,7/4,1); 2,16 (1H,m); 2,07 (1H, dt – J = 16,7/7,6); 1,75 (1H, m); 1,52 (2H,

m); 1,46 (1H, m); 1,43 (1H, m); 1,43 (3H, s); 1,36 (3H, s); 1,26 (3H, d – J = 5,2); 1,19 (3H, m); 1,13 (3H, t – J = 7,0); 1,00 (1H, m); 0,94 (3H, d – J = 6,6); 0, 72 (3H, d – J = 6,9).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 106,5 (CH); 96,5 (CH); 83,9 (-C≡); 83,5 (-C≡); 70,4 (C); 64,8 (CH_2O); 64,6 (CH_2O); 60,7 (CH_2O); 46,4 (CH); 45,7 (CH); 33,5 (CH); 31,1 (CH_3); 30,5 (CH); 30,2 (CH_3); 26,0 (CH_2); 23,7 (CH_2); 23,4 (CH_2); 22,4 (CH_3); 21,3 (CH_2); 18,1 (CH_3); 15,4 (CH_3); 7,2 (CH_3).

IR : 2978 (vs), 2931 (vs), 2880 (vs), 1472 (m), 1446 (m), 1379 (s), 1338 (w), 1253 (m), 1161 (vs), 1117 (vs), 1079 (vs), 1043 (m), 975 (vs) cm^{-1}.

MS : 322 (2), 307 (2), 293 (15), 263 (5), 215 (3), 193 (3), 189 (3), 161 (5), 147 (4), 122 (7), 91 (7), 73 (100), 67 (8), 45 (34).



FV373 – III.5

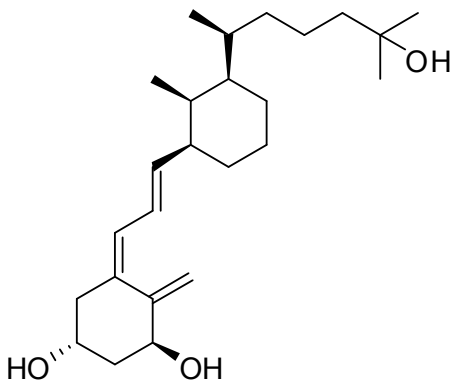
BF : $C_{22}H_{42}O_4$

MW : 370,56 g mol^{-1}

RF : 0,53 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,86 (1H, q – J = 5,4); 4,65 (1H, d – J = 6,6); 3,94 (2H, m); 3,84 (2H, m); 3,53 (1H, dq – 8,8/7,3); 3,47 (1H, dq – J = 8,8/7,3); 2,22 (1H, m); 1,78 (1H,m); 1,57 (2H, m); 1,51 (2H, m); 1,45 (3H, m); 1,39 (1H, m); 1,29 (2H, m); 1,27 (3H, d – J = 5,0); 1,20 (3H, s); 1,19 (1H, m); 1,18 (3H, s); 1,17 (3H, t – J = 7,3); 1,04 (2H, m); 0,98 (1H, m); 0,85 (3H, d – J = 6,6); 0, 77 (3H, d – J = 6,9).

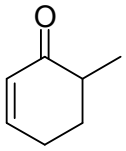
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 106,6 (CH); 93,7 (CH); 75,8 (C); 64,8 (CH_2O); 64,7 (CH_2O); 58,7 (CH_2O); 46,9 (CH); 46,5 (CH); 42,4 (CH_2); 34,1 (CH_2); 34,0 (CH); 26,7 (2xCH_3); 26,5 (CH); 26,2 (CH_2); 23,9 (CH_2); 21,9 (CH_3); 21,6 (CH_2); 21,2 (CH_2); 17,5 (CH_3); 15,5 (CH_3); 7,3 (CH_3).



FV 394 – I.1d

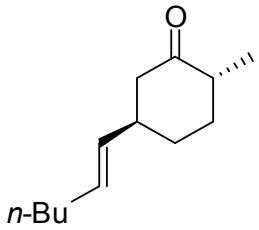
BF : $C_{25}H_{42}O_3$
MW : 390,60 g mol^{-1}
Rf : 0,40 (EtOAc)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,34 (1H, dd – J = 14,9/10,8); 6,05 (1H, d – J = 10,8); 5,72 (1H, dd – J = 14,9/6,6); 5,31 (1H, s); 5,00 (1H, s); 4,43 (1H, m); 4,22 (1H, m), 2,75 (1H, s); 2,57 (1H, m), 2,29 (1H, m); 2,11 (1H, m); 1,96 (3H, m); 1,76 (1H, m); 1,58 (3H, m); 1,43 (5H, m); 1,25 (10H, m); 1,12 (1H, m); 1,03 (2H, m); 0,87 (3H, d – J = 6,6); 0,68 (3H, d – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,7 (-C=); 140,4 (=CH); 133,5 (-C=); 129,9 (=CH); 125,1 (=CH); 111,9 (=CH_2); 71,0 (C); 70,9 (CHOH); 66,8 (CHOH); 46,8 (CH); 45,7 (CH); 45,0 (CH_2); 44,4 (CH_2); 42,9 (CH_2); 34,9 (CH); 34,3 (CH); 34,0 (CH_2); 29,4 (CH_3); 29,2 (CH_3); 26,4 (CH_2); 25,1 (CH_2); 23,5 (CH_2); 21,1 (CH_2); 17,5 (CH_3), 7,1 (CH_3).
IR : 3349 (s), 2931 (vs), 2862 (s), 1455 (m), 1377 (s), 1306 (m), 1208 (m), 1139 (m), 1101 (m), 1053 (vs), 1028 (vs), 976 (vs), 959 (m), 911 (s), 928 (vs), 877 (w), 756 (w), 736 (vs) cm^{-1}.

VI.3.9 Synthese van de bouwsteen II.34



FV299 – II.5

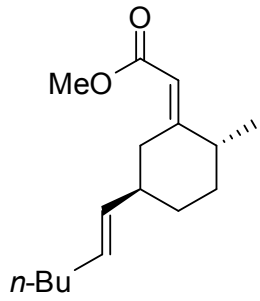
BF : $C_7H_{10}O$
MW : 110,15 g mol^{-1}
Rf : 0,38 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
UV : λ_{max} **=** 224 nm (MeOH)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,92 (1H, dtd – J = 10,1/4,0/1,1); 5,98 (1H, dt – J = 10,1/2,0); 2,40 (3H, m); 2,08 (1H, dqd – J = 13,4/4,4/1,1); 1,73 (1H, dddd – J = 13,4/11,8/8,1/7,0); 1,15 (3H, d – J = 6,8).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 202,3 (C=O); 149,6 (=CH); 129,3 (=CH); 41,6 (CH); 30,8 (CH_2); 25,5 (CH_2); 15,0 (CH_3).
IR : 3032 (w), 2963 (m), 2932 (s), 2862 (m), 1672 (vs), 1619 (w), 1458 (m), 1427 (m), 1388 (s), 1376 (m), 1216 (s), 1130 (m), 1028 (w) cm^{-1}.
MS : 110 (15), 68 (100), 53 (14), 40 (28).



FV210 – II.6

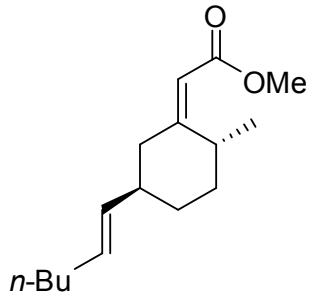
BF : $C_{13}H_{22}O$
MW : 194,31 g mol^{-1}
Rf : 0,44 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = +16,0°, $[\alpha]_{578}$ = +17,4°, $[\alpha]_{546}$ = +21,6°, $[\alpha]_{436}$ = +62,2°, $[\alpha]_{365}$ = +187,3°, $[\alpha]_{302}$ = +458,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): 5,24 (1H, dtd – J = 15,3/6,6/0,8); 5,17 (1H, dd – J = 15,3/6,4); 2,44 (1H, ddd – J = 13,0/4,1/2,2); 2,10 (1H, m); 1,92 (2H, q – J = 7,0); 1,82 (2H, m); 1,60 (1H, m); 1,52 (1H, m); 1,26 (4H, m); 1,13 (1H, qd – J = 13,2/3,5); 1,04 (3H, d – J = 6,5); 1,02 (1H, qd – J = 13,1/3,3); 0,89 (3H, t – J = 7,2).

^{13}C-NMR (125 MHz, C_6D_6): 209,5 (C=O); 133,9 (=CH); 129,3 (=CH); 48,1 (CH_2); 44,4 (CH); 43,1 (CH); 34,8 (CH_2); 32,5 (CH_2); 32, 4 (CH_2); 31,9 (CH_2); 22,5 (CH_2); 14,8 (CH_3); 14,1 (CH_3).
IR : 2957 (s), 2928 (vs), 2856 (s), 1714 (vs), 1457 (w), 1377 (vw), 1317 (vw), 1216 (vw), 1950 (vw), 968 (w) cm^{-1}.
MS : 193 (5), 165 (5), 151 (12), 137 (26), 124 (75), 109 (48), 95 (38), 81 (73), 67 (64), 55 (53), 41 (100).



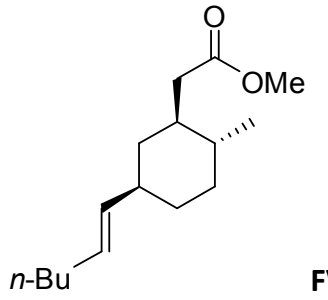
FV255 – II.26E

BF : $C_{16}H_{26}O_2$
MW : 250,38 g mol^{-1}
RF : 0,64 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -21,5° - $[\alpha]_{365}$ = -68,4° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,63 (1 H, s); 5,49 (1H, dt – J = 15,5/6,0); 5,43 (1H, dd – J = 15,5/6,0); 3,89 (1H, ddd – J = 12,7/3,3/1,8); 3,69 (3H, s); 2,12 (1H, m); 2,07 (1H, m); 1,97 (2H, m); 1,91 (1H, dq – J = 12,9/3,7); 1,78 (1H, m); 1,63 (1H, t – J = 12,7); 1,34 (1H, qd – J = 12,9/3,8); 1,30 (4H, m); 1,15 (1H, qd – J = 12,9/3,8); 1,04 (3H, d – J = 6,5); 0,87 (3H, t – J = 7,0).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 167,6 (C=); 166,2 (C=O); 134,5 (=CH); 129,0 (=CH); 110,4 (=CH); 50,9 (OCH_3); 42,7 (CH); 39,4 (CH); 36,6 (CH_2); 36,5 (CH_2); 32,9 (CH_2); 32,3 (CH_2); 31,7 (CH_2); 22,2 (CH_2); 18,0 (CH_3); 14,0 (CH_3).
IR : 2957 (s), 2926 (vs), 2854 (s), 1721 (vs), 1647 (m), 1458 (m), 1434 (m), 1387 (w), 1336 (w), 1234 (m), 1191 (m), 1161 (m), 1013 (w) cm^{-1}.
MS : 250 (28), 219 (13), 191 (17), 161 (18), 147 (11), 133 (14), 119 (17), 107 (22), 105 (23), 91 (34), 81 (35), 67 (56), 55 (44), 41 (100).



FV254 – II.26Z

BF : $C_{16}H_{26}O_2$
MW : 250,38 g mol^{-1}
RF : 0,64 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,55 (1 H, d – J = 1,8); 5,41 (2H, m); 3,95 (1H, m); 3,67 (3H, s); 3,65 (1H, ddd – J = 13,8/5,7/1,8); 2,58 (1H, m); 2,00 (1H, m); 1,96 (2H, m); 1,92 (1H, m); 1,78 (1H, m); 1,40 (1H, m); 1,37 (1H, m); 1,28 (4H, m); 1,15 (3H, d – J = 7,1); 0,87 (3H, t – J = 7,3).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 166,5 (C=); 165,8 (C=O); 132,0 (=CH); 130,4 (=CH); 114,1 (=CH); 50,6 (OCH_3); 38,1 (CH); 37,6 (CH); 32,1 (CH_2); 31,6 (CH_2); 30,8 (CH_2); 27,5 (CH_2); 25,7 (CH_2); 22,0 (CH_2); 18,5 (CH_3); 13,8 (CH_3).
IR : 2956 (s), 2928 (vs), 2857 (m), 1720 (vs), 1646 (m), 1459 (m), 1434 (m), 1386 (w), 1368 (w), 1233 (s), 1191 (m), 1160 (vs), 1144 (m) cm^{-1}.
MS : 250 (27), 219 (10), 191 (19), 165 (21), 147 (11), 133 (17), 119 (17), 107 (23), 105 (23), 91 (31), 81 (38), 67 (55), 55 (44), 41 (100).



FV 421 – II.30

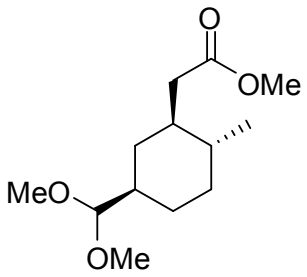
BF : $C_{16}H_{28}O_2$
MW : 252,38 g mol^{-1}
Rf : 0,43 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -35,4° - $[\alpha]_{365}$ = -101,1° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,35 (1H, dt – J = 15,3/6,3); 5,28 (1H, dd – J = 15,3/6,0); 3,65 (3H, s); 2,54 (1H, dd – J = 14,8/4,4); 2,02 (1H, dd – J = 14,8/8,8);

1,93 (3H, m); 1,68 (3H, m); 1,47 (1H, m); 1,27 (4H, m); 1,05 (3H, m); 0,88 (3H, d – J = 5,8); 0,86 (3H, t – J = 7,5); 0,84 (1H, q – J = 12,0).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 174,1 (C=O); 135,5 (=CH); 128,2 (=CH); 51,4 (OCH_3); 41,0 (CH); 40,6 (CH); 39,3 (2xCH_2); 36,8 (CH); 35,3 (CH_2); 33,0 (CH_2); 32,3 (CH_2); 31,8 (CH_2); 22,2 (CH_2); 19,9 (CH_3); 14,0 (CH_3).

IR : 2954 (vs), 2923 (vs), 2851 (s), 1741 (vs), 1458 (m), 1437 (m), 1377 (w), 1344 (w), 1250 (m), 1217 (m), 1163 (s), 1135 (m), 968 (s) cm^{-1}.

MS : 252 (3), 221 (3), 192 (16), 178 (42), 163 (8), 149 (18), 135 (6), 122 (11), 107 (12), 93 (39), 79 (26), 67 (33), 55 (32), 41 (100).



FV 433 – II.37

BF : $C_{13}H_{24}O_4$

MW : 244,32 g mol^{-1}

Rf : 0,53 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)

OR : $[\alpha]_D$ = -28,5° - $[\alpha]_{365}$ = -84,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

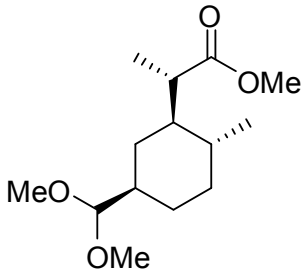
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,96 (1H, d – J = 7,0); 3,65 (3H, s); 3,31 (6H, s); 2,53 (1H, dd – J = 15,1/4,4); 2,05 (1H, dd – J = 15,1/8,8); 1,77 (1H, m); 1,73 (2H, m); 1,65 (1H, m); 1,45 (1H, m); 1,07 (1H, m); 1,02 (2H, m); 0,89 (3H, d – J = 6,3); 0,82 (1H, q – J = 12,6).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 173,9 (C=O); 108,4 (CH); 53,7 (2xOCH_3); 51,4 (OCH_3); 40,6 (CH); 40,1 (CH); 39,3 (CH_2); 37,0 (CH); 34,9 (CH_2); 34,0 (CH_2); 27,6 (CH_2); 19,8 (CH_3).

IR : 2949 (m), 2917 (m), 2849 (m), 1735 (vs), 1437 (m), 1369 (w), 1347 (w), 1273 (w), 1222 (m), 1195 (m), 1162 (s), 1132 (vs), 1092 (s), 1076 (s), 1054 (vs), 957 (m), 903 (w), 704 (vw) cm^{-1}.

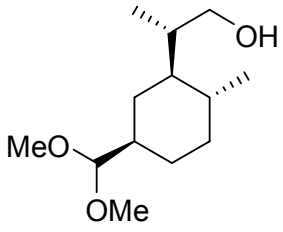
MS : 209 (1), 181 (1), 169 (3), 149 (3), 124 (2), 107 (6), 95 (5), 75 (100), 67 (12), 51 (10).

VI.3.10 Synthese van het analoog I.2a



FV478 – III.10

BF : $C_{14}H_{26}O_4$
MW : 258,35 g mol^{-1}
RF : 0,41 (*i*-octane : EtOAc / 4:6)
OR : $[\alpha]_D$ = -5,2° - $[\alpha]_{365}$ = -1,7° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,95 (1H, d – J = 6,9); 3,66 (3H, s); 3,31 (3H, s); 3,29 (3H, s); 2,77 (1H, qd – J = 7,1/3,6); 1,74 (2H, m); 1,63 (1H, m); 1,55 (1H, tt – J = 11,5/3,6); 1,42 (1H, m); 1,20 (1H, m); 1,04 (2H, m); 0,99 (3H, d – J = 7,3); 0,89 (1H, q – J = 12,5); 0,88 (3H, d – J = 6,3).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 176,9 (C=O); 108,5 (CH); 53,8 (OCH_3); 53,7 (OCH_3); 51,6 (OCH_3); 45,1 (CH); 40,3 (CH); 40,1 (CH); 35,1 (CH_2); 33,9 (CH); 28,3 (CH_2); 27,6 (CH_2); 19,5 (CH_3); 9,3 (CH_3).
IR : 2949 (vs), 2916 (s), 2830 (m), 1737 (vs), 1456 (m), 1383 (m), 1244 (m), 1201 (s), 1149 (s), 1132 (s), 1092 (s), 1056 (s), 959 (m) cm^{-1}.
MS : 195 (4), 163 (2), 135 (4), 107 (16), 81 (5), 75 (100), 47 (15), 41 (16).



FV 480

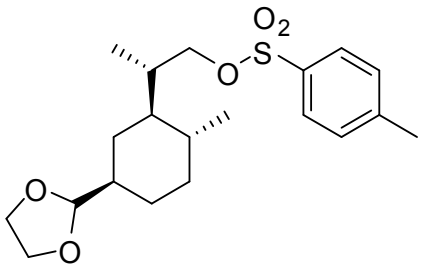
BF : $C_{13}H_{26}O_3$
MW : 230,34 g mol^{-1}
RF : 0,33 (*i*-octane : EtOAc / 5:5)
OR : $[\alpha]_D$ = -20,9° - $[\alpha]_{365}$ = -58,3° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,03 (1H, d – J = 6,7); 3,56 (2H, m); 3,38 (3H, s); 3,37 (3H, s); 2,06 (1H, sxd – J = 7,2/2,9); 1,78 (2H, m); 1,66 (1H, m); 1,58 (1H, m); 1,40

(1H, t – J = 4,6); 1,29 (1H, m); 1,22 (1H, tt – J = 11,6/3,0); 1,06 (2H, m); 0,92 (3H, d – J = 6,4); 0,83 (1H, q – J = 12,1); 0,81 (3H, d – J = 6,9).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,8 (CH); 67,0 (CH_2OH); 54,0 (O CH_3); 53,6 (O CH_3); 43,6 (CH); 40,3 (CH); 35,6 (CH); 35,4 (CH_2); 33,8 (CH); 27,9 (CH_2); 26,3 (CH_2); 19,6 (CH_3); 10,2 (CH_3).

IR : 3421 (br s, m), 2950 (vs), 2917 (vs), 2874 (vs), 1455 (m), 1380 (m), 1193 (m), 1129 (vs), 1096 (vs), 1059 (vs), 957 (s), 984 (m), 957 (m), 756 (m) cm^{-1}.

MS : 107 (5), 93 (5), 81 (5), 75 (100), 55 (15), 41 (16).



FV302 – III.45

BF : $C_{20}H_{30}O_5S$

MW : 382,51 g mol^{-1}

RF : 0,46 (*i*-octane : EtOAc / 5:5)

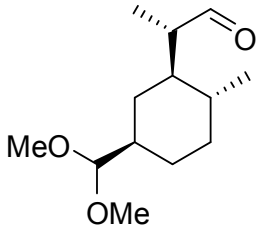
MP : 93 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,78 (2 H, d - J = 8,2); 7,34 (2H, d - J = 8,2); 4,51 (1H, d - J = 4,7); 3,89 (4H, m); 3,83 (2H, m); 2,44 (3H, s); 2,17 (1H, m); 1,72 (2H, m); 1,46 (1H, m); 1,31 (1H, m); 1,20 (1H, m); 1,10 (1H, m); 1,02 (2H, m); 0,81 (1H, q – J = 12,3); 0,79 (3H, d - J = 6,3); 0,72 (3H, d - J = 7,0).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 144,6 (-C=); 133,2 (-C=); 129,9 (2x =CH); 127,9 (2x =CH); 107,3 (CHO_2); 74,4 (CH_2O); 65,0 (2xCH_2O); 43,3 (CH); 41,4 (CH); 35,0 (CH_2); 33,7 (CH); 32,6 (CH); 26,7 (CH_2); 25,7 (CH_2); 21,7 (CH_3); 19,4 (CH_3); 9,9 (CH_3).

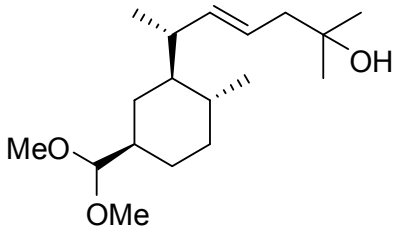
IR : 2918 (s), 2876 (s), 1598 (w), 1458 (w), 1360 (vs), 1189 (vs), 1178 (vs), 1097 (m), 958 (vs), 845 (vs), 816 (vs) cm^{-1}.

MS : 336 (3), 21 (3), 155 (5), 149 (4), 136 (3), 107 (5), 91 (21), 81 (10), 73 (100), 45 (15), 41 (6).



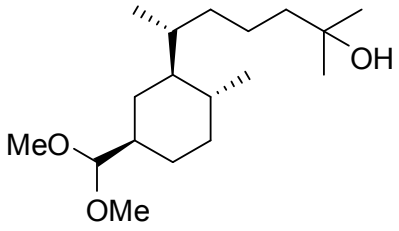
FV 713

BF : $C_{13}H_{24}O_3$
MW : 228,32 g mol^{-1}
RF : 0,55 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)



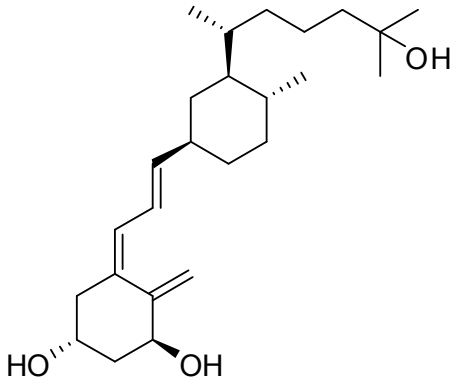
FV 716

BF : $C_{18}H_{34}O_3$
MW : 298,45 g mol^{-1}
RF : 0,40 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = -11,1° - $[\alpha]_{365}$ = -28,8° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,67 (1H, dd – J = 15,5/6,3); 5,43 (1H, dtd – J = 15,5/7,3/1,3); 3,97 (1H, d – J = 6,9); 3,32 (3H, s); 3,30 (3H, s); 2,54 (1H, m); 2,18 (2H, d – J = 7,3); 1,74 (2H, m); 1,63 (1H, m); 1,57 (1H, m); 1,53 (1H, s); 1,23 (1H, m); 1,21 (6H, s); 1,01 (3H, m); 0,89 (3H, d – J = 6,3); 0,86 (3H, d – J = 6,9); 0,75 (1H, q – J = 12,3.
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 140,7 (=CH); 123,6 (=CH); 108,6 (CH); 70,6 (C); 53,6 (OCH_3); 53,5 (OCH_3); 48,3 (CH); 47,1 (CH_2); 40,4 (CH); 35,9 (CH); 35,5 (CH_2); 34,1 (CH); 29,1 (CH_3); 29,0 (CH_3); 28,0 (CH_2); 27,1 (CH_2); 19,6 (CH_3), 12,3 (CH_3).
IR : 3423 (w), 2961 (m), 2917 (m), 2868 (m), 1453 (m), 1375 (m), 1359 (m), 1192 (m), 1133 (s), 1104 (m), 1053 (vs), 973 (s), 954 (s), 904 (m) cm^{-1}.
MS : 208 (12), 193 (2), 163 (6), 139 (8), 108 (29), 93 (14), 75 (100), 59 (68), 43 (23).



FV 719

BF : $C_{18}H_{36}O_3$
MW : 300,48 g mol^{-1}
RF : 0,40 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = -13,5° - $[\alpha]_{365}$ = -35,8° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,98 (1H, d – J = 6,6); 3,33 (6H, s); 1,74 (3H, m); 1,61 (1H, m); 1,58 (1H, m); 1,45 (2H, t – J = 7,3); 1,35 (2H, m); 1,23 (3H, m); 1,21 (6H, s); 0,94 (1H, m); 0,85 (3H, d – J = 6,3); 0,73 (3H, d – J = 6,9); 0,72 (1H, m).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,8 (CH); 71,1 (C); 53,6 (2xOCH_3); 47,1 (CH); 44,3 (CH_2); 40,4 (CH); 36,0 (CH_2); 35,5 (CH_2); 34,1 (CH); 32,4 (CH); 29,3 (2xCH_3);28,0 (CH_2); 26,1 (CH_2); 22,6 (CH_2); 19,7 (CH_3), 13,4 (CH_3).
IR : 3425 (w), 2929 (s), 2868 (m), 1455 (m), 1378 (m), 1362 (m), 1192 (m), 1152 (m), 1132 (s), 1096 (s), 1053 (vs), 981 (m), 955 (s), 936 (m), 903 (m), 765 (vw) cm^{-1}.
MS : 221 (1), 203 (1), 165 (4), 149 (1), 137 (2), 123 (2), 107 (4), 95 (4), 81 (3), 75 (100), 59 (14), 45 (4).



FV 721 – I.2a

BF : $C_{25}H_{42}O_3$
MW : 390,60 g mol^{-1}
Rf : 0,70 (acetone)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,37 (1H, dd – J = 15,2/10,8); 6,02 (1H, d – J = 10,8); 5,66 (1H, dd – J = 15,2/7,2); 5,31 (1H, s); 5,01 (1H, s); 4,43 (1H, m); 4,21 (1H, m), 2,56 (1H, dd – J = 13,2/1,8), 2,26 (1H, dd – J = 13,2/6,8); 1,97 (3H, m); 1,76 (1H, m); 1,69 (2H, m); 1,59 (1H, s); 1,54 (1H, s); 1,52 (1H, m); 1,45 (2H, m); 1,33 (2H,

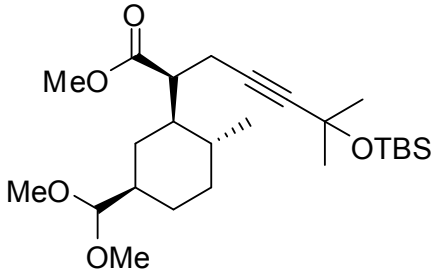
m); 1,22 (9H, m); 1,05 (2H, m); 0,99 (1H, m); 0,85 (3H, d – J = 6,2); 0,79 (1H, q – J = 12,3); 0,72 (3H, d – J = 6,8).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,5 (-C=); 141,1 (=CH); 133,6 (-C=); 129,7 (=CH); 124,1 (=CH); 111,9 (=CH_2); 71,1 (C); 71,0 (CHOH); 66,8 (CHOH); 47,2 (CH); 45,0 (CH_2); 44,2 (CH_2); 42,8 (CH_2); 41,5 (CH); 36,0 (CH_2); 35,8 (CH_2); 33,8 (CH); 32,8 (CH_2); 32,3 (CH); 31,3 (CH_2); 29,3 (CH_3); 29,2 (CH_3); 22,6 (CH_2); 19,7 (CH_3), 13,4 (CH_3).

IR : 3288 (m), 2925 (s), 2849 (m), 2161 (vw), 1979 (vw), 1636 (w), 1445 (m), 1376 (s), 1305 (m), 1245 (m), 1214 (m), 1166 (m), 1155 (m), 1047 (vs), 1034 (vs), 971 (s), 959 (vs), 912 (vs), 893 (m), 737 (s), 668 (s) cm^{-1}.

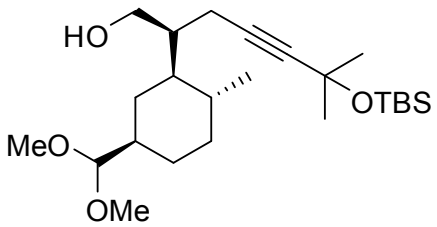
MS : 372 (7), 354 (3), 259 (3), 241 (2), 223 (2), 187 (1), 164 (11), 133 (19), 105 (15), 91 (25), 59 (100), 43 (39).

VI.3.11 Synthese van de analogen I.2b en I.2b'



FV 500

BF : $C_{25}H_{46}O_5Si$
MW : 454,72 g mol^{-1}
RF : 0,42 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)
OR : $[\alpha]_D$ = -11,5° - $[\alpha]_{365}$ = -25,9° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,84 (1H, d – J = 6,6); 3,57 (3H, s); 3,19 (3H, s); 3,18 (3H, s); 2,78 (1H, dt – J = 9,1/3,8); 2,40 (1H, dd – J = 16,7/10,1); 2,10 (1H, dd – J = 16,7/4,7); 1,63 (2H, m); 1,45 (2H, m); 1,37 (1H, m); 1,26 (6H, s); 1,19 (1H, m); 0,90 (2H, m); 0,83 (3H, d – J = 6,6); 0,74 (1H, q – J = 12,0); 0,72 (9H, s); 0,00 (6H, s).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 174,7 (C=O); 108,4 (CH); 86,1 (-C≡); 81,2 (-C≡); 66,3 (C-O); 54,1 (OCH_3); 53,7 (OCH_3); 51,7 (OCH_3); 46,4 (CH); 45,4 (CH); 40,4 (CH); 35,2 (CH_2); 34,3 (CH); 33,1 (2xCH_3); 28,9 (CH_2); 27,5 (CH_2); 25,7 (3xCH_3); 19,8 (CH_3); 17,9 (SiC); 15,3 (CH_2); -3,1 (2xSiCH_3).
IR : 2981 (m), 2952 (vs), 2929 (vs), 2856 (s), 1740 (vs), 1462 (m), 1436 (m), 1376 (m), 1360 (m), 1248 (s), 1161 (vs), 1135 (m), 1038 (vs), 960 (w), 906 (w), 837 (s), 777 (s) cm^{-1}.
MS : 398 (9), 365 (5), 307 (5), 199 (6), 159 (13), 131 (4), 107 (9), 89 (15), 75 (100), 47 (14).



FV 501

BF : $C_{24}H_{46}O_4Si$
MW : 426,71 g mol^{-1}
RF : 0,24 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)

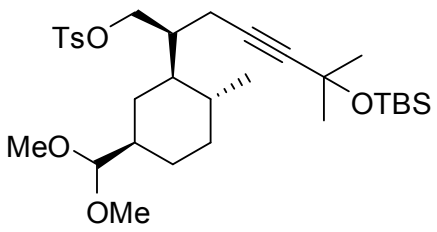
OR : $[\alpha]_D$ = -18,1° - $[\alpha]_{365}$ = -54,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,96 (1H, d – J = 6,6); 3,83 (1H, dd – J = 10,8/6,6); 3,57 (1H, dd – J = 10,8/6,6); 3,32 (3H, s); 3,31 (3H, s); 2,23 (1H, dd – J = 16,4/4,4); 2,11 (1H, m); 2,01 (1H, dd – J = 16,4/9,5); 1,74 (2H, m); 1,59 (3H, m); 1,41 (6H, s); 1,29 (1H, m); 1,24 (1H, m); 1,02 (2H, m); 0,90 (3H, d – J = 6,0); 0,84 (9H, s); 0,78 (1H, q – J = 12,3); 0,13 (6H, s).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,6 (CH); 87,0 (-C≡); 81,9 (-C≡); 66,4 (CO); 65,6 (CH_2OH); 54,1 (OCH_3); 53,5 (OCH_3); 44,0 (CH); 40,5 (CH); 40,4 (CH); 35,4 (CH_2); 33,9 (CH); 33,1 (2xCH_3); 27,8 (CH_2); 27,2 (CH_2); 25,7 (3xCH_3); 19,8 (CH_3); 17,9 (SiC); 15,9 (CH_2); -2,9 (2x$SiCH_3$).

IR : 3430 (br s, m), 2952 (vs), 2929 (vs), 2856 (s), 2235 (vw), 1472 (m), 1462 (m), 1377 (m), 1360 (m), 1248 (s), 1160 (vs), 1040 (vs), 957 (w), 905 (w), 837 (s), 776 (s), 681 (w) cm^{-1}.

MS : 337 (3), 305 (4), 279 (1), 231 (1), 213 (3), 203 (2), 171 (4), 145 (5), 133 (5), 107 (7), 91 (8), 75 (100), 47 (15), 41 (13).



FV 506

BF : $C_{31}H_{52}O_6SSi$

MW : 580,89 g mol^{-1}

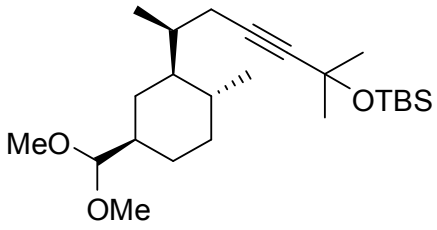
RF : 0,49 (*i*-octane : EtOAc / 7:3)

OR : $[\alpha]_D$ = -20,9° - $[\alpha]_{365}$ = -62,7° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,80 (2H, d – J = 8,2); 7,34 (2H, d – J = 8,2); 4,16 (1H, dd – J = 9,5/5,4); 3,99 (1H, t – J = 9,5); 3,93 (1H, d – J = 6,6); 3,31 (3H, s); 3,29 (3H, s); 2,44 (3H, s); 2,25 (1H, m); 2,20 (1H, dd – J = 16,7/4,7); 1,93 (1H, dd – J = 16,7/8,8); 1,73 (2H, m); 1,54 (2H, m); 1,34 (3H, s); 1,33 (3H, s); 1,23 (2H, m); 0,98 (2H, m); 0,83 (12H, s); 0,73 (1H, m); 0,08 (6H, s).

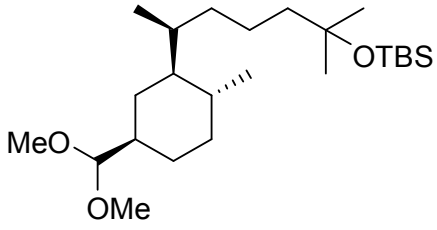
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 144,6 (-C=); 133,2 (-C=); 129,8 (2x=CH); 127,9 (2x=CH); 108,3 (CH); 87,3 (-C≡); 80,2 (-C≡); 71,3 (CH_2O); 66,2 (COH); 53,8 (OCH_3); 53,6 (OCH_3); 42,7 (CH); 40,1 (CH); 37,5 (CH); 35,3 (CH_2); 33,7 (CH); 32,9 (2xCH_3); 27,6 (CH_2); 26,7 (CH_2); 25,7 (3xCH_3); 21,6 (CH_3); 19,6 (CH_3); 17,8 (C); 15,2 (CH_2); -3,0 (2x$SiCH_3$).

IR : 2928 (s), 2855 (m), 1667 (w), 1599 (w), 1471 (m), 1463 (m), 1360 (s), 1247 (s), 1189 (s), 1177 (vs), 1159 (s), 1097 (s), 1037 (vs), 973 (s), 956 (s), 835 (vs), 812 (vs), 775 (vs), 667 (vs) cm^{-1}.
MS : 277 (1), 229 (22), 213 (12), 157 (5), 107 (8), 75 (100), 41 (10).



FV 509

BF : $C_{24}H_{46}O_3Si$
MW : 410,71 g mol^{-1}
RF : 0,52 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -21,6° - $[\alpha]_{365}$ = -66,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,98 (1H, d – J = 6,9); 3,33 (3H, s); 3,32 (3H, s); 2,16 (1H, dd – J = 16,2/4,1); 2,03 (1H, m); 1,84 (1H, dd – J = 16,2/10,1); 1,72 (3H, m); 1,56 (1H, m); 1,41 (6H, s); 1,25 (2H, m); 1,03 (3H, d – J = 6,6); 0,97 (2H, m); 0,88 (3H, d – J = 6,3); 0,84 (9H, s); 0,67 (1H, q – J = 12,3); 0,13 (6H, s).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,7 (CH); 86,1 (-C≡); 82,7 (-C≡); 66,4 (COH); 53,9 (OCH_3); 53,5 (OCH_3); 48,6 (CH); 40,6 (CH); 35,6 (CH_2); 34,3 (CH); 33,2 (2xCH_3); 32,9 (CH); 28,0 (CH_2); 26,9 (CH_2); 25,8 (3xCH_3); 20,1 (CH_2); 19,9 (CH_3); 18,6 (CH_3); 17,9 (C); -3,0 (2x$SiCH_3$).
IR : 2955 (vs), 2928 (vs), 2856 (s), 2235 (vw), 1462 (m), 1377 (m), 1360 (m), 1247 (s), 1160 (vs), 1132 (m), 1086 (m), 1038 (vs), 956 (w), 905 (w), 837 (vs), 776 (vs), 682 (w) cm^{-1}.
MS : 363 (2), 321 (3), 295 (2), 263 (7), 233 (2), 205 (6), 175 (9), 147 (13), 105 (9), 75 (100), 47 (14).



FV 740

BF : $C_{24}H_{50}O_3Si$

MW : 414,74 g mol^{-1}

RF : 0,56 (*i*-octane : EtOAc / 9:1)

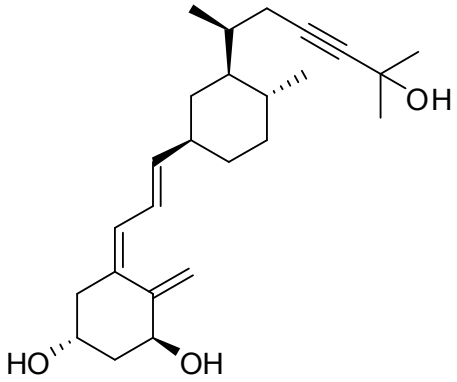
OR : $[\alpha]_D$ = -21,9° - $[\alpha]_{365}$ = -68,4° (c = 0,75 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,98 (1H, d – J = 7,0); 3,34 (3H, s); 3,33 (3H, s); 1,76 (1H, m); 1,72 (3H, m); 1,57 (1H, m); 1,44 (2H, m); 1,32 (1H, m); 1,25 (2H, m); 1,19 (1H, m); 1,17 (6H, s); 0,99 (2H, m); 0,90 (3H, d – J = 6,9); 0,89 (1H, m); 0,85 (12H, m); 0,70 (1H, q – J = 12,2); 0,05 (6H, s).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,9 (CH); 73,6 (COH); 53,9 (OCH_3); 53,6 (OCH_3); 49,8 (CH); 45,5 (CH_2); 40,7 (CH); 35,8 (CH_2); 34,1 (CH_2); 32,8 (CH); 30,9 (CH_2); 30,0 (CH_3); 29,9 (CH_3); 28,2 (CH_2); 27,2 (CH_2); 25,9 (3xCH_3); 23,0 (CH_2); 20,0 (CH_3); 18,5 (CH_3); 18,2 (CSi); -2,0 (2x$SiCH_3$).

IR : 2951 (s), 2926 (s), 2854 (m), 1461 (m), 1380 (m), 1363 (m), 1251 (s), 1211 (m), 1169 (m), 1130 (s), 1053 (vs), 1005 (m), 955 (m), 864 (w), 833 (vs), 770 (vs), 689 (m) cm^{-1}.

MS : 251 (1), 219 (3), 173 (15), 163 (8), 135 (2), 107 (10), 95 (11), 75 (100), 55 (8), 41 (7).



FV 519 – I.2b'

BF : $C_{25}H_{38}O_3$

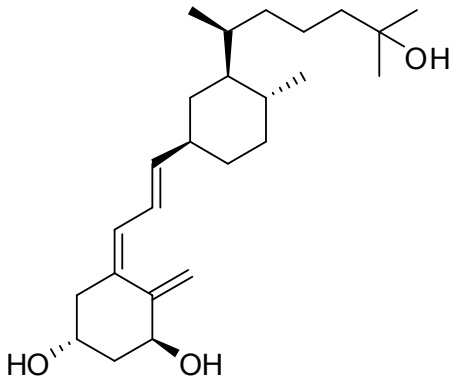
MW : 386,55 g mol^{-1}

Rf : 0,25 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)

UV : λ_{max} **=** 205, 248 nm (MeOH)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,37 (1H, dd – J = 15,4/10,8); 6,01 (1H, d – J = 10,8); 5,66 (1H, dd – J = 15,4/7,0); 5,31 (1H, s); 5,00 (1H, s); 4,43 (1H, m); 4,22 (1H, m), 2,56 (1H, dd – J = 13,3/3,5), 2,26 (1H, dd – J = 13,3/7,0); 2,17 (1H, dd – J = 16,4/4,6); 2,04 (1H, m); 1,96 (3H, m); 1,88 (1H, dd – J = 16,4/9,5); 1,67 (3H, m); 1,49 (6H, s); 1,27 (1H, m); 1,05 (3H, m); 1,01 (3H, d – J = 6,9); 0,90 (3H, d – J = 6,4); 0,76 (1H, q – J = 12,3).

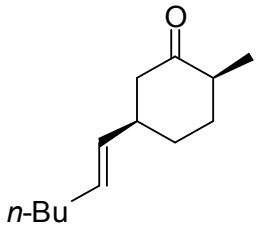
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,7 (-C=); 140,9 (=CH); 133,9 (-C=); 129,6 (=CH); 124,3 (=CH); 111,9 (=CH_2); 85,7 (-C≡); 82,6 (-C≡); 71,0 (CHOH); 66,8 (CHOH); 65,4 (C); 48,9 (CH); 45,1 (CH_2); 42,9 (CH_2); 41,5 (CH); 35,9 (CH_2); 34,1 (CH); 32,8 (CH_2); 32,6 (CH); 32,0 (CH_2); 31,7 (2xCH_3); 19,9 (CH_3); 19,8 (CH_3); 18,5 (CH_3).
MS : 368 (2), 235 (3), 215 (1), 189 (5), 161 (9), 129 (23), 107 (27), 91 (38), 55 (48), 43 (100).



FV 521 – I.2b

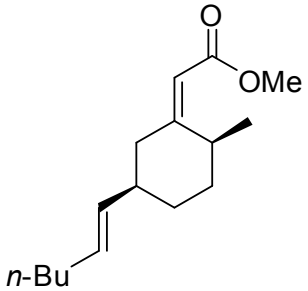
BF : $C_{25}H_{42}O_3$
MW : 390,60 g mol^{-1}
Rf : 0,25 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
UV : λ_{max} **=** 205, 249 nm (MeOH)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,37 (1H, dd – J = 15,1/10,9); 6,02 (1H, d – J = 10,9); 5,65 (1H, dd – J = 15,1/7,1); 5,31 (1H, s); 5,01 (1H, s); 4,43 (1H, m); 4,21 (1H, m), 2,66 (1H, dd – J = 13,3/3,5), 2,26 (1H, dd – J = 13,3/7,0); 1,96 (3H, m); 1,76 (1H, m); 1,69 (2H, m); 1,62 (1H, m); 1,43 (3H, m); 1,29 (9H, m); 1,05 (2H, m); 0,91 (1H, m); 0,89 (3H, d – J = 7,3); 0,86 (3H, d – J = 6,4).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,6 (-C=); 141,4 (=CH); 133,7 (-C=); 129,8 (=CH); 124,2 (=CH); 112,0 (=CH_2); 71,2 (C); 71,1 (CHOH); 66,8 (CHOH); 50,0 (CH); 45,1 (CH_2); 44,3 (CH_2); 42,9 (CH_2); 41,7 (CH); 36,0 (CH_2); 33,7 (CH); 32,9 (CH_2); 32,5 (CH); 32,3 (CH_2); 30,7 (CH_2); 29,3 (CH_3); 29,2 (CH_3); 20,1 (CH_2); 20,0 (CH_3); 18,4 (CH_3).
IR : 3349 (s), 2920 (vs), 2868 (s), 1454 (m), 1370 (m), 1305 (w), 1269 (w), 1207 (w), 1150 (w), 1055 (s), 975 (m), 961 (m), 915 (m), 736 (m) cm^{-1}.
MS : 372 (2), 336 (10), 288 (3), 232 (4), 202 (2), 149 (14), 129 (77), 91 (58), 59 (100).

VI.3.12 Synthese van de bouwsteen II.38



FV211- II.7

BF : $C_{13}H_{22}O$
MW : 194,31 g mol^{-1}
Rf : 0,44 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = +20,8°, $[\alpha]_{578}$ = +22,0°, $[\alpha]_{546}$ = +26,5°, $[\alpha]_{436}$ = +63,6°, $[\alpha]_{365}$ = +164,2°, $[\alpha]_{302}$ = +371,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): 5,41 (1H, dtd – J = 15,5/6,7/1,4); 5,27 (1H, ddt – J = 15,5/5,9/1,3); 2,45 (1H, m); 2,36 (1H, ddd – J = 13,8/4,9/1,4); 2,12 (1H, ddd – J = 13,/5,7/1,4); 1,97 (1H, m); 1,45 (4H, m); 1,24 (4H, m); 0,99 (3H, d – J = 6,8); 0,84 (3H, t – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, C_6D_6): 210,4 (C=O); 132,5 (=CH); 131,3 (=CH); 45,2 (CH_2); 44,8 (CH); 39,7 (CH); 32,7 (CH_2); 31,9 (CH_2); 29,7 (CH_2); 22,2 (CH_2); 15,3 (CH_3); 14,1 (CH_3).
IR : 2958 (s), 2927 (vs), 2857 (m), 1712 (vs), 1670 (vw), 1457 (m), 1376 (w), 1216 (w), 1147 (vw), 1120 (vw), 1070 (w), 981 (w) cm^{-1}.
MS : 193 (7), 165 (6), 151 (16), 137 (36), 124 (97), 109 (58), 95 (45), 67 (70), 55 (59), 41 (100).



FV330 – II.28Z

BF : $C_{16}H_{26}O_2$
MW : 250,38 g mol^{-1}
RF : 0,50 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)

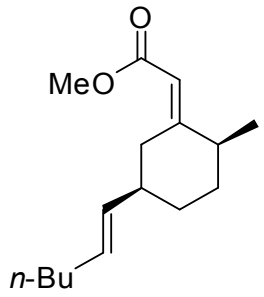
OR : $[\alpha]_D$ = -4,6° - $[\alpha]_{365}$ = -21,6° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,56 (1H, d – J = 1,5); 5,40 (1H, dt – J = 15,4/5,7); 5,34 (1H, dd – J = 15,4/5,4); 4,00 (1H, m); 3,66 (3H, s); 2,20 (1H, td – J = 13,4/1,5); 2,05 (1H, m); 2,02 (1H, m); 1,96 (2H, m); 1,55 (2H, m); 1,50 (2H, m); 1,30 (4H, m); 1,11 (3H, d – J = 7,2); 0,87 (3H, t – J = 7,0).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 166,96 (-C=); 166,89 (C=O); 134,05 (=CH); 129,03 (=CH); 112,97 (=CH); 50,80 (CH_3); 43,80 (CH); 39,50 (CH); 32,25 (CH_2); 32,18 (CH_2); 32,72 (CH_2); 30,07 (CH_2); 27,16 (CH_2); 22,19 (CH_2); 18,29 (CH_3); 13,97 (CH_3).

IR : 2954,4 (m); 2926,8 (s); 2855,3 (m); 1720,8 (vs); 1644,0 (m); 1463,5 (w); 1433,9 (m); 1385,8 (w); 1367,5 (vw); 1242,2 (m); 1191,1 (m); 1153,7 (vs); 1023,7 (w); 854,0 (vw) cm^{-1}.

MS : 250 (M^+, 59), 235 (3), 219 (12), 207 (5), 191 (35), 179 (12), 165 (30), 161 (15), 147 (17), 133 (28), 119 (32), 107 (32), 105 (36), 93 (41), 79 (46), 67 (63), 55 (39), 41 (100).



FV329 – II.28E

BF : $C_{16}H_{26}O_2$

MW : 250,38 g mol^{-1}

RF : 0,53 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)

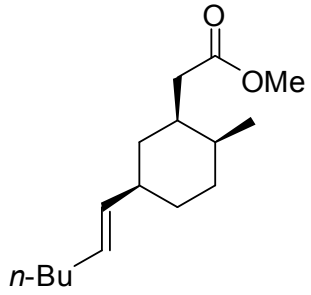
OR : $[\alpha]_D$ = -25,4° - $[\alpha]_{365}$ = -99,8° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,67 (1H, s); 5,44 (1H, dt – J = 15,4/5,5); 5,36 (1H, dd – J = 15,4/5,3); 3,67 (3H, s); 3,27 (1H, dd – J = 13,6/3,9); 2,37 (2H, m); 2,17 (1H, m); 1,96 (2H, m); 1,60 (4H, m); 1,29 (4H, m); 1,09 (3H, d – J = 7,0); 0,87 (3H, t – J = 7,0).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 167,40 (-C=); 166,34 (C=O); 134,02 (=CH); 129,26 (=CH); 112,54 (=CH); 50,83 (CH_3); 41,36 (CH); 39,43 (CH); 32,80 (CH_2); 32,29 (CH_2); 32,13 (CH_2); 31,72 (CH_2); 22,22 (CH_2); 22,17 (CH_2); 18,82 (CH_3); 13,97 (CH_3).

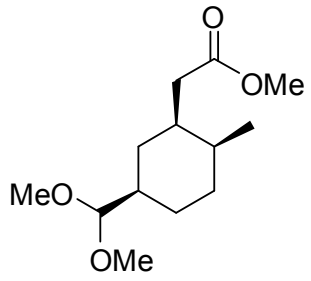
IR : 2957,2 (m); 2924,8 (s); 2854,8 (m); 1721,3 (vs); 1650,3 (m); 1646,0 (m); 1456,1 (w); 1434,4 (w); 1382,1 (vw); 1216,8 (m); 1154,2 (vs); 1014,6 (vw); 967,3 (vw); 867,1 (vw) cm^{-1}.

MS : 250 (M^+, 34), 219 (18), 207 (6), 193 (21), 191 (14), 180 (10), 161 (30), 148 (14), 133 (25), 119 (24), 105 (34), 93 (33), 91 (53), 79 (52), 67 (54), 55 (37), 41 (100).



FV333 – II.32

BF : $C_{16}H_{28}O_2$
MW : 252,39 g mol^{-1}
RF : 0,46 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -3,5° - $[\alpha]_{365}$ = -13,3° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,36 (1H, dt – J = 15,5/6,1); 5,31 (1H, dd – J = 15,5/5,7); 3,67 (3H, s); 2,25 (1H, dd – J = 14,6/6,9); 2,15 (1H, dd – J = 14,6/7,9); 2,05 (1H, m); 1,96 (2H, m); 1,92 (1H, m); 1,84 (1H, m); 1,57 (2H,m); 1,44 (2H, m); 1,30 (4H, m); 1,20 (1H, m); 1,03 (1H, m); 0,88 (3H, t – J = 7,1); 0,89 (3H, d – J = 7,2).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 173,78 (C=O); 135,65 (=CH); 128,13 (=CH); 51,43 (OCH_3); 40,92 (CH); 39,47 (CH_2); 37,28 (CH); 33,12 (CH_2); 32,94 (CH_2); 32,31 (CH_2); 31,83 (CH_2); 30,60 (CH); 26,58 (CH_2); 22,20 (CH_2); 13,98 (CH_3); 11,90 (CH_3).
IR : 2957,6 (s); 2922,5 (vs); 2854,4 (s); 1741,2 (vs); 1465,6 (w); 1436,2 (m); 1381,6 (w); 1253,0 (w); 1193,0 (m); 1174,3 (m); 1124,6 (w); 997,2 (vw); 968,2 (m) cm^{-1}.
MS : 252 (M^+, 43), 221 (26), 193 (51), 178 (69), 149 (39), 135 (28), 121 (42), 108 (79), 93 (63), 79 (50), 67 (46), 55 (46), 41 (100).



FV 543 – II.38

BF : $C_{13}H_{24}O_4$
MW : 244,32 g mol^{-1}
Rf : 0,55 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)

OR : $[\alpha]_D$ = +8,0° - $[\alpha]_{365}$ = +23,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

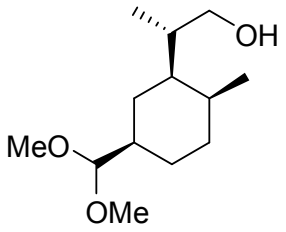
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,99 (1H, d – J = 6,8); 3,66 (3H, s); 3,32 (6H, s), 2,23 (1H, dd – J = 14,8/7,7); 2,15 (1H, dd – J = 14,8/7,3); 2,01 (1H, m); 1,84 (1H, m); 1,67 (1H, m); 1,56 (2H, m); 1,49 (2H, m); 1,16 (1H, m); 0,97 (1H, q – J = 12,6); 0,81 (3H, d – J = 7,0).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 173,6 (C=O); 108,4 (CH); 53,7 (OCH_3); 51,5 (2xOCH_3); 40,4 (CH); 39,4 (CH_2); 36,9 (CH); 32,5 (CH_2); 30,6 (CH); 27,7 (CH_2); 21,2 (CH_2); 11,8 (CH_3).

IR : 2948 (s), 2830 (w), 1738 (vs), 1456 (w), 1440 (m), 1382 (w), 1256 (m), 1193 (s), 1158 (s), 1134 (s),1055 (s), 966 (w) cm^{-1}.

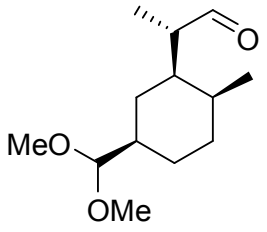
MS : 212 (25), 181 (8), 138 (100), 123 (44), 106 (45), 91 (28), 74 (22), 67 (14), 55 (25), 41 (42).

VI.3.13 Synthese van het analoog I.2c



FV 586

BF : $C_{13}H_{26}O_3$
MW : 230,34 g mol^{-1}
RF : 0,31 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = +10,3° - $[\alpha]_{365}$ = +26,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,99 (1H, d – J = 6,9); 3,64 (1H, dt – J = 10,7/4,3); 3,46 (1H, dt – J = 10,7/5,6); 3,33 (3H, s); 3,32 (3H, s); 1,95 (1H, m); 1,64 (1H, m); 1,58 (2H, m); 1,47 (3H, m); 1,31 (1H, m); 1,16 (1H, m); 0,96 (3H, d – J = 6,9); 0,88 (1H, m); 0,83 (3H, d – J = 7,3).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,8 (CH); 66,1 (CH_2OH); 54,0 (OCH_3); 53,6 (OCH_3); 41,5 (CH); 41,0 (CH); 37,5 (CH); 33,1 (CH_2); 29,2 (CH); 24,9 (CH_2); 21,7 (CH_2); 15,3 (CH_3); 12,4 (CH_3).
IR : 3418 (m), 2928 (vs), 2830 (m), 1458 (m), 1442 (m), 1382 (m), 1189 (m), 1126 (s), 1088 (s), 1054 (vs), 985 (m), 962 (m), 756 (m) cm^{-1}.
MS : 149 (3), 107 (4), 93 (4), 75 (100), 55 (9), 47 (14).



FV 607

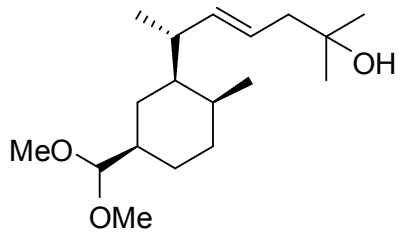
BF : $C_{13}H_{24}O_3$
MW : 228,32 g mol^{-1}
RF : 0,47 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = +17,5° - $[\alpha]_{365}$ = +34,4° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,57 (1H, d – J = 4,1); 4,00 (1H, d – J = 6,6); 3,35 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,21 (1H, qdd – J = 6,6/4,1/3,8); 1,86 (1H, m); 1,71 (1H, dddd – J =

12,9/9,5/3,8/3,5); 1,60 (3H, m); 1,50 (2H, m); 1,19 (1H, m); 1,05 (3H, d – J = 6,6); 0,95 (1H, q – J = 12,8); 0,84 (3H, d – J = 6,9).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 205,4 (CHO); 108,5 (CH); 54,2 (OCH_3); 53,7 (OCH_3); 49,3 (CH); 41,3 (CH); 40,8 (CH); 32,9 (CH_2); 30,0 (CH); 24,3 (CH_2); 21,6 (CH_2); 12,3 (CH_3), 12,2 (CH_3).

IR : 2929 (vs), 2879 (s), 2698 (w), 1724 (vs), 1454 (m), 1384 (m), 1190 (m), 1129 (s), 1075 (s), 1055 (vs), 985 (m), 962 (m) cm^{-1}.

MS : 212 (13), 138 (76), 123 (28), 107 (24), 91 (18), 75 (100), 67 (14), 55 (26), 41 (47).



FV 609

BF : $C_{18}H_{34}O_3$

MW : 298,45 g mol^{-1}

RF : 0,42 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)

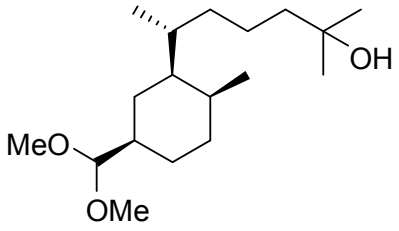
OR : $[\alpha]_D$ = +24,4° - $[\alpha]_{365}$ = +82,6° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,48 (1H, dt – J = 15,1/7,3); 5,38 (1H, dd – J = 15,1/9,1); 4,05 (1H, d – J = 6,6); 3,39 (3H, s); 3,38 (3H, s); 2,19 (2H, d – J = 7,3); 1,95 (2H, m); 1,73 (1H, m); 1,61 (2H, m); 1,53 (1H, m); 1,47 (1H, qt – J = 13,2/4,2); 1,22 (7H, m); 1,19 (1H, dddd – J = 12,9/9,8/3,8/3,2); 1,02 (3H, d – J = 6,6); 0,87 (1H, q – J = 12,6); 0,82 (3H, d – J = 7,3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 140,5 (=CH); 123,7 (=CH); 108,8 (CH); 70,6 (C); 53,9 (OCH_3); 53,6 (OCH_3); 47,1 (CH_2); 45,3 (CH); 40,8 (CH); 40,2 (CH); 33,1 (CH_2); 29,5 (CH); 29,0 (2xCH_3); 24,9 (CH_2); 21,8 (CH_2); 19,8 (CH_3), 11,6 (CH_3).

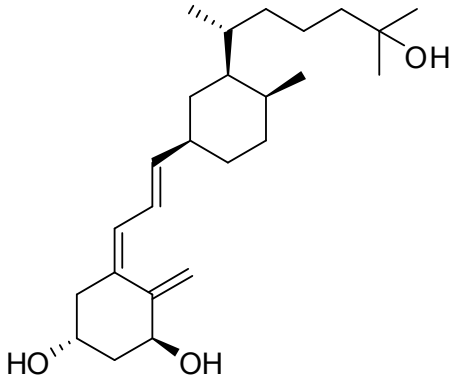
IR : 3426 (m), 2966 (vs), 2928 (vs), 1460 (m), 1377 (m), 1155 (m), 1135 (s), 1054 (s), 959 (m), 905 (m), 756 (m), 667 (w) cm^{-1}.

MS : 266 (2), 248 (3), 208 (3), 192 (3), 165 (9), 138 (9), 107 (74), 91 (19), 75 (79), 59 (100), 41 (47).



FV 623

BF : $C_{18}H_{36}O_3$
MW : 300,48 g mol^{-1}
RF : 0,45 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = +25,3° - $[\alpha]_{365}$ = +71,0° (c = 1,5 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,98 (1H, d – J = 6,9); 3,33 (3H, s); 3,31 (3H, s); 1,98 (1H, m); 1,65 (1H, m); 1,61 (2H, m); 1,51 (2H, m); 1,45 (4H, m); 1,29 (2H, m); 1,25 (6H, s); 1,17 (2H, m); 1,09 (1H, m); 0,91 (3H, d – J = 6,6); 0,87 (1H, q – J = 12,6); 0,83 (3H, d – J = 7,3).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,8 (CH); 71,1 (C); 53,8 (OCH_3); 53,5 (OCH_3); 44,8 (CH); 44,4 (CH_2); 40,8 (CH); 34,5 (CH); 34,1 (CH_2); 33,2 (CH_2); 29,3 (CH_3); 29,2 (CH_3);28,2 (CH); 25,3 (CH_2); 21,7 (CH_2); 21,1 (CH_2); 17,4 (CH_3), 12,2 (CH_3).
IR : 3438 (m), 2964 (vs), 2936 (vs), 1466 (m), 1445 (m), 1379 (m), 1189 (m), 1155 (m), 1130 (m), 1075 (m), 1054 (s), 953 (m), 757 (vs) cm^{-1}.
MS : 268 (9), 250 (16), 235 (3), 203 (3), 165 (100), 137 (22), 123 (10), 107 (35), 85 (38), 79 (25), 59 (48), 55 50), 41 (59).



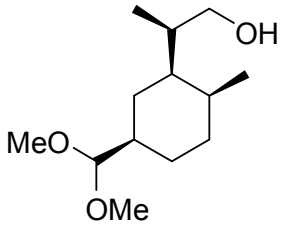
FV 604 – I.2c

BF : $C_{25}H_{42}O_3$
MW : 390,60 g mol^{-1}
Rf : 0,40 (EtOAc)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,36 (1H, dd – J = 15,4/10,8); 6,02 (1H, d – J = 10,8); 5,66 (1H, dd – J = 15,4/7,0); 5,31 (1H, s); 5,01 (1H, s); 4,43 (1H, m); 4,21 (1H, m),

2,56 (1H, dd – J = 13,3/3,7), 2,26 (1H, dd – J = 13,3/7,0); 1,99 (1H, m); 1,96 (2H, m); 1,92 (1H, m); 1,56 (2H, m); 1,54 (1H, d – J = 4,9); 1,50 (1H, d – J = 5,3); 1,42 (6H, m); 1,25 (3H, m); 1,21 (6H, s); 1,15 (1H, m); 1,05 (1H, m); 0,90 (1H, q – J = 12,5); 0,85 (3H, d – J = 6,6); 0,79 (3H, d – J = 7,0).

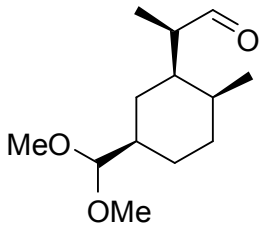
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,6 (-C=); 141,5 (=CH); 133,6 (-C=); 129,8 (=CH); 124,1 (=CH); 112,0 (=CH_2); 71,1 (CHOH); 71,0 (C); 66,8 (CHOH); 45,1 (CH_2); 45,0 (CH); 44,4 (CH_2); 42,9 (CH_2); 41,9 (CH); 34,4 (CH); 34,1 (CH_2); 33,5 (CH_2); 30,6 (CH_2); 29,4 (CH_3); 29,3 (CH_3); 28,6 (CH); 26,6 (CH_2); 21,1 (CH_2); 17,4 (CH_3); 12,3 (CH_3).

VI.3.14 Synthese van het analoog I.2d



FV 587 – III.46

BF : $C_{13}H_{26}O_3$
MW : 230,34 g mol^{-1}
RF : 0,23 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = +7,4° - $[\alpha]_{365}$ = +20,9° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
MP : 65-68 °C
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3,98 (1H, d – J = 6,9); 3,70 (1H, dt – J = 10,2/4,2); 3,52 (1H, dt – J = 10,2/5,7); 3,33 (3H, s); 3,32 (3H, s); 1,98 (1H, m); 1,67 (1H, m); 1,61 (1H, m); 1,56 (1H, m); 1,50 (1H, m); 1,45 (1H, m); 1,38 (1H, m); 1,27 (1H, m); 1,18 (1H, qd – J = 12,3/3,5); 0,97 (3H, d – J = 6,6); 0,89 (1H, qd – J = 12,6/3,1); 0,80 (3H, d – J = 6,9).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,8 (CH); 66,4 (CH_2OH); 54,1 (OCH_3); 53,6 (OCH_3); 41,2 (CH); 40,7 (CH); 38,5 (CH); 33,0 (CH_2); 28,3 (CH); 25,4 (CH_2); 21,6 (CH_2); 14,9 (CH_3); 11,8 (CH_3).
IR : 3418 (m), 2925 (vs), 2831 (m), 1465 (m), 1442 (m), 1389 (m), 1188 (m), 1129 (s), 1086 (s), 1054 (vs), 988 (m), 853 (m) cm^{-1}.
MS : 149 (3), 107 (5), 93 (6), 75 (100), 67 (9), 47 (19).



FV 622

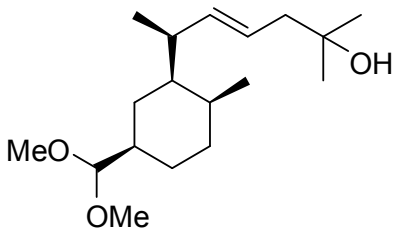
BF : $C_{13}H_{24}O_3$
MW : 228,32 g mol^{-1}
RF : 0,49 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = +20,2° - $[\alpha]_{365}$ = +57,2° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,55 (1H, d – J = 4,1); 3,95 (1H, d – J = 6,6); 3,31 (3H, s), 3,30 (3H, s), 2,13 (1H, dqd – J = 10,4/6,6/4,1); 1,98 (1H, m); 1,63 (3H, m); 1,52 (2H, m); 1,46 (1H, m); 1,18 (1H, m); 1,02 (3H, d – J = 6,9); 1,01 (1H, m); 0,81 (3H, d – J = 7,3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 205,9 (CHO); 108,4 (CH); 54,2 (OCH_3); 53,7 (OCH_3); 49,5 (CH); 40,6 (CH); 40,4 (CH); 32,6 (CH_2); 27,6 (CH); 26,7 (CH_2); 21,4 (CH_2); 11,8 (CH_3), 11,7 (CH_3).

IR : 2931 (vs), 2879 (s), 2830 (m), 2697 (w), 1724 (vs), 1458 (m), 1445 (m), 1384 (m), 1190 (m), 1132 (s), 1097 (s), 1075 (s), 1055 (vs), 962 (m), 916 (w) cm^{-1}.

MS : 212 (19), 152 (7), 138 (100), 123 (44), 106 (41), 91 (30), 79 (26), 67 (25), 55 (42), 41 (68).



FV 627

BF : $C_{18}H_{34}O_3$

MW : 298,45 g mol^{-1}

RF : 0,37 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)

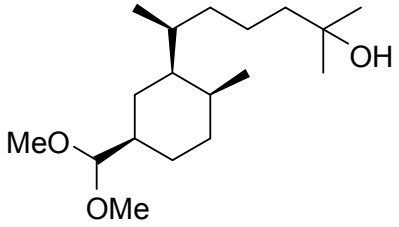
OR : $[\alpha]_D$ = +2,2° - $[\alpha]_{365}$ = +2,7° (c = 1,0 / $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,39 (1H, dt – J = 15,5/7,5); 5,29 (1H, dd – J = 15,5/8,8); 3,96 (1H, d – J = 6,9); 3,31 (3H, s); 3,29 (3H, s); 2,16 (2H, d – J = 7,5); 2,00 (1H, m); 1,87 (1H, m); 1,63 (2H, m); 1,52 (2H, m); 1,45 (1H, tt – J = 13,3/3,8); 1,21 (6H, s); 1,12 (2H, m); 0,95 (3H, d – J = 6,6); 0,79 (3H, d – J = 6,9); 0,77 (1H, q – J = 12,3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 140,9 (=CH); 124,4 (=CH); 108,6 (CH); 70,6 (C); 53,7 (OCH_3); 53,3 (OCH_3); 47,0 (CH_2); 44,6 (CH); 40,6 (CH); 40,4 (CH); 33,0 (CH_2); 29,1 (CH_3); 29,0 (CH_3); 28,1 (CH_2); 26,8 (CH_2); 21,6 (CH_2); 18,7 (CH_3), 11,6 (CH_3).

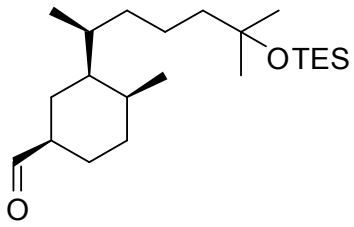
IR : 3425 (m), 2963 (s), 2923 (s), 2830 (m), 1459 (m), 1442 (m), 1371 (m), 1188 (m), 1146 (s), 1131 (s), 1099 (s), 1053 (vs), 976 (s), 954 (s), 906 (s), 749 (w) cm^{-1}.

MS : 208 (11), 176 (3), 161 (4), 139 (7), 108 (29) 93 (13), 75 (100), 59 (58), 43 (20).



FV 630

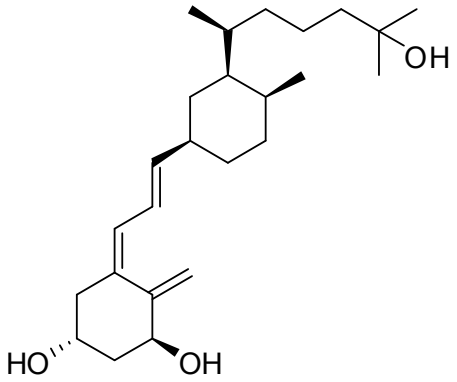
BF : $C_{18}H_{36}O_3$
MW : 300,48 g mol^{-1}
RF : 0,45 (*i*-octane : EtOAc / 1:1)
OR : $[\alpha]_D$ = -11,2° - $[\alpha]_{365}$ = -37,0° (c = 0,9 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,00 (1H, d – J = 6,9); 3,34 (3H, s); 3,33 (3H, s); 2,00 (1H, m); 1,70 (1H, m); 1,60 (1H, m); 1,55 (1H, m); 1,47 (4H, m); 1,42 (2H, m); 1,23 (2H, m); 1,21 (6H, s); 1,19 (1H, m); 1,05 (2H, m); 0,86 (3H, d – J = 6,3); 0,83 (1H, q – J = 12,6); 0,78 (3H, d – J = 7,3).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 108,8 (CH); 71,1 (C); 53,7 (OCH_3); 53,6 (OCH_3); 44,8 (CH); 44,4 (CH_2); 40,8 (CH); 34,9 (CH); 34,7 (CH_2); 33,2 (CH_2); 29,3 (CH_3); 29,2 (CH_3); 28,7 (CH); 25,3 (CH_2); 21,8 (CH_2); 21,5 (CH_2); 16,8 (CH_3), 11,9 (CH_3).
IR : 3436 (w), 2963 (s), 2933 (s), 2906 (s), 2829 (w), 1465 (m), 1442 (m), 1376 (m), 1188 (m), 1147 (s), 1128 (vs), 1075 (s), 1052 (vs), 986 (m), 961 (m), 937 (m), 906 (m), 755 (vs), 665 (w) cm^{-1}.
MS : 243 (1), 213 (15), 199 (39), 181 (15), 171 (7), 153 (19), 141 (12), 125 (6), 103 (100), 91 (40), 75 (88), 59 (22), 45 (42), 41 (27).



FV 634

BF : $C_{22}H_{44}O_2Si$
MW : 368,65 g mol^{-1}
RF : 0,62 (*i*-octane : EtOAc / 8:2)
OR : $[\alpha]_D$ = -19,4° - $[\alpha]_{365}$ = -69,0° (c = 1,0 / $CHCl_3$)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,61 (1H, s); 2,16 (1H, tt – J = 12,3/3,7); 1,88 (1H, m); 1,69 (2H, m); 1,51 (1H, tt – J = 13,5/4,1); 1,41 (4H, m); 1,33 (1H, m); 1,25 (2H, m); 1,18 (3H, s); 1,17 (3H, s); 1,14 (1H, m); 1,05 (1H, q – J = 12,4); 1,03 (1H, m); 0,93 (9H, t – J = 8,2); 0,87 (3H, d – J = 6,3); 0,80 (3H, d – J = 6,9); 0,55 (6H, q – J = 8,2).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 204,8 (CHO); 73,4 (C); 51,2 (CH); 45,5 (CH_2); 44,4 (CH); 34,7 (CH); 34,6 (CH_2); 32,8 (CH_2); 30,1 (CH_3); 29,8 (CH_3); 28,5 (CH); 23,6 (CH_2); 21,1 (CH_2), 20,1 (CH_2); 16,8 (CH_3); 11,7 (CH_3); 7,1 (CH_3); 6,8 (CH_2).
IR : 2956 (vs), 2875 (s), 2704 (w), 1728 (s), 1460 (m), 1379 (m), 1364 (w), 1236 (m), 1162 (m), 1078 (m), 1040 (s), 1018 (m), 726 (s) cm^{-1}.
MS : 219 (16), 173 (69), 149 (16), 135 (15), 115 (36), 109 (52), 95 (81), 81 (56), 75 (100), 55 (62), 41 (46).



FV 639 – I.2d

BF : $C_{25}H_{42}O_3$
MW : 390,60 g mol^{-1}
Rf : 0,40 (EtOAc)
UV : λ_{max} **=** 207, 249 nm (MeOH)
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,37 (1H, dd – J = 15,5/10,7); 6,03 (1H, d – J = 10,7); 5,68 (1H, dd – J = 15,5/6,9); 5,31 (1H, s); 5,01 (1H, s); 4,44 (1H, m); 4,22 (1H, m), 2,57 (1H, dd – J = 13,2/1,9), 2,26 (1H, dd – J = 13,2/6,9); 1,99 (1H, m); 1,97 (2H, m); 1,93 (1H, m); 1,70 (1H, s); 1,61 (2H, m); 1,51 (1H, s); 1,49 (1H, m); 1,43 (5H, m); 1,22 (9H, m); 1,13 (1H, m); 1,05 (1H, m); 0,90 (1H, q – J = 12,3); 0,86 (3H, d – J = 6,6); 0,79 (3H, d – J = 7,3).
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 147,6 (-C=); 141,4 (=CH); 133,7 (-C=); 129,8 (=CH); 124,2 (=CH); 111,9 (=CH_2); 71,2 (COH); 71,0 (CHOH); 66,8 (CHOH); 45,1 (CH_2); 45,1 (CH); 44,4 (CH_2); 42,9 (CH_2); 41,8 (CH); 34,8 (CH); 34,8 (CH_2); 33,5 (CH_2); 30,6 (CH_2); 29,3 (2xCH_3); 28,5 (CH); 26,7 (CH_2); 21,5 (CH_2); 17,0 (CH_3); 11,9 (CH_3).
IR : 3358 (m), 2966 (vs), 2922 (vs), 2853 (s), 1724 (vw), 1628 (vw), 1445 (m), 1378 (m), 1225 (m), 1155 (m), 1050 (s), 975 (m), 956 (m), 914 (s), 754 (s) cm^{-1}.
MS : 372 (3), 259 (2), 241 (2), 223 (1), 175 (1), 164 (8), 146 (21), 105 (19), 91 (31), 59 (100), 43 (36).